



Análise e Caracterização do Perfil de Reações Adversas aos Antibióticos mais usados em Infecções Respiratórias

Joana Rita Monteiro Ferreira

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em
Gestão de Investigação Clínica

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health

Fevereiro/2021



universidade
de aveiro



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



MEDICAL
SCHOOL
FACULDADE
DE CIÊNCIAS
MÉDICAS



NOVA
IMS
Information
Management
School



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Análise e Caracterização do Perfil de Reações Adversas aos Antibióticos mais usados em Infecções Respiratórias

Sob orientação da Professora Doutora Maria Teresa Ferreira Herdeiro (Professora Auxiliar do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro), e co-orientação da Professora Doutora Maria de Fátima Santos Marques Roque (Professora Adjunta na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda) e da Professora Doutora Vera Mónica Almeida Afreixo (Professora Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro)

Mestrado em associação entre a Universidade de Aveiro e a Universidade NOVA de Lisboa (Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School; Instituto Superior de Estatística e Gestão da Informação/NOVA IMS — Information Management School; Escola Nacional de Saúde Pública/NOVA National School of Public Health

Fevereiro/2021

*A mente que se abre a uma nova ideia,
jamais voltará ao seu tamanho original.*

Albert Einstein

À minha orientadora e co-orientadoras, por quem desenvolvi grande estima e admiração, a Professora Teresa Herdeiro, a Professora Fátima Roque e Professora Vera Afreixo que “abriram a minha mente a novas ideias”. Pelo apoio e orientação, pelo rigor científico ao longo deste processo que tão desafiante se revelou e pela compressão e ajuda no ultrapassar de cada dificuldade. Um agradecimento pela oportunidade de poder realizar este trabalho no âmbito do Projeto “Desenvolvimento e validação de ferramentas e-Health de apoio a decisão clínica e ao empoderamento do doente nas infeções respiratórias: ensaio controlado aleatório por clusters” (POCI-01-0145-FEDER-031678) financiado pela FEDER, por meio do COMPETE2020 - Programa Operacional Competitividade e Internacionalização (POCI), e por fundos nacionais (OE), por meio da FCT/MCTES.

À Maria Ana, amiga de sempre, pelo apoio essencial que me deu, pela disponibilidade a todas as horas, pela partilha de conhecimentos, por fazer parte da minha vida. Foi, sem dúvida, essencial nesta fase do meu percurso académico.

À minha família, pela educação que me proporcionaram até hoje, a minha maior e melhor herança. Aos meus pais pelo apoio incondicional em todas as minhas escolhas. À mana Bea, minha alma gémea, por me mostrar em todos os momentos o verdadeiro significado de irmandade. Ao mano Martim, o meu grande amor, por me lembrar constantemente da alegria de ser criança.

Ao primo João pelas palavras motivacionais nas horas certas, pelos livros inspiradores que acompanharam esta jornada e pelos chás.

A todos os amigos de uma vida inteira, pois sem eles por certo não seria o que sou hoje. Pela coragem que me deram nos momentos mais incertos, pelo colo nos momentos mais desafiantes e pelas celebrações nos dias de conquista.

Às novas amizades que este mestrado me trouxe, e a todos os momentos que partilhámos de alegrias, sofrimentos, companheirismo e entre-ajuda.

À minha Channel pela companhia nas longas horas enquanto produzia este trabalho.

A todos, sem exceção, que se foram cruzando no meu caminho e me deram a força necessária para atingir mais um objetivo.

À Vida, por me permitir fazer o que realmente gosto.

Introdução: As reações adversas a medicamentos (RAM) têm grande impacto na mortalidade e morbilidade com gastos avultados em saúde. A sua notificação permite acompanhar o perfil de segurança e eficácia dos medicamentos que se encontram no mercado, avaliando o rácio benefício-risco. O *Eudra Vigilance* (EV) é um sistema de gestão e análise de informações de RAM suspeitas de estarem relacionados com medicamentos autorizados ou que estejam em fase de ensaios clínicos no Espaço Económico Europeu (EEE), sob coordenação da *European Medicines Agency* (EMA). O impacto das RAM aos antibióticos é considerável, acrescendo o facto de serem administrados, por vezes, de forma pouco criteriosa, como nas infeções das vias aéreas superiores (VAS).

Objetivos: Através das notificações submetidas na plataforma do EV, analisar e caracterizar o perfil de RAM aos antibióticos mais consumidos em Portugal, indicados para infeções das VAS.

Métodos: Análise observacional e retrospectiva dos dados. As variáveis foram descritas e analisadas numa perspetiva exploratória, através de frequências absolutas e relativas, com destaque para as RAM graves. Na análise de proporções recorreu-se ao teste do qui-quadrado. Foi aplicado o *Reporting Odds Ratio* (ROR), como medida de desproporcionalidade. Assumiu-se um intervalo de confiança de 95%.

Resultados: Do total de 59022 notificações analisadas, 64,4% são graves. Nas notificações de RAM graves prevalece o sexo feminino (52,2%) e a faixa etária dos 18-64 anos (47,5%). Os profissionais de saúde (PS) notificaram 87,8% das RAM graves e os países do EEE representam 50,8% das notificações. *Skin and subcutaneous tissue connections* (15,9%), *general disorders and administrations site conditions* (12,0%) e *gastrointestinal disorders* (9,8%) são as classes prevalentes. A morte foi critério de gravidade em 4,5% das notificações.

Conclusões: A identificação das RAM permite melhorar a gestão da segurança do doente, onde a farmacovigilância tem um papel fundamental.

Palavras-chave

Farmacovigilância; Reações Adversas; Infeções Respiratórias; Antibiótico; Notificação.

Introduction: Adverse drug reactions (ADR) have a major impact on mortality and morbidity with high health costs. Its notification allows the monitoring of safety and efficacy profile of medicines on the market, assessing the benefit-risk ratio. EudraVigilance (EV) is a system for the management and analysis of ADR information suspected of being related to authorized medicines or which are undergoing clinical trials in the European Economic Area (EEA), under the coordination of the European Medicines Agency (EMA). The impact of ADRs on antibiotics is reinforced, in addition to the fact that they are sometimes non-judiciously administered, as in upper airway infections.

Objectives: Through notifications submitted on the EV platform, analyse and characterize the ADR profile of the most consumed antibiotics in Portugal, prescribed for upper airway infections.

Methods: Observational and retrospective analysis of the data. The variables were described and analyzed in an exploratory perspective, through absolute and relative frequencies, with emphasis on serious ADR. For the analysis of proportions, the chi-square test was used. Reporting Odds Ratio (ROR) was applied as disproportionality measure. A 95% confidence interval was assumed.

Results: A total of 59022 notifications were analyzed, 64.4% were serious. In serious ADR, female sex (52.2%) and 18-64 age group (47.5%) prevail. Health professionals reported 87.8% of serious ADRs and EEA countries represent 50.8% of notifications.

Skin and subcutaneous tissue connections (15,9%), general disorders and administrations site conditions (12,0%) e gastrointestinal disorders (9,8%) are the prevalent system organ classes. Death was the seriousness criteria of 4.5% of notifications.

Conclusions: The identification of ADRs improves patient safety management, where pharmacovigilance plays an essential role.

Acrónimos em português

AIM: Autorização de Introdução no Mercado
DCI: Denominação Comum Internacional
DDD: Dose Diária Definida
DHD: DDD por mil habitantes por dia
EEE: Espaço Económico Europeu
EA: Evento Adverso
EUA: Estados Unidos da América
NE: Notificação Espontânea
OMS: Organização Mundial da Saúde
RA: Reação Adversa
RAM: Reação Adversa a Medicamentos
RCM: Resumo das Características do Medicamento
SNF: Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS: Serviço Nacional de Saúde
UE: União Europeia
VAS: Vias Aéreas Superiores

Acrónimos em inglês

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code
CSV: Comma-separated value file
EMA: European Medicines Agency
EV: EudraVigilance
EVPM: EudraVigilance Post-Authorisation Module
ICH: International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT: Preferred Term
ROR: Reporting Odds Ratio
SOC: System Organ Class

Blood: Blood and lymphatic system disorders

Card: Cardiac disorders

Cong: Congenital, familial and genetic disorders

Ear: Ear and labyrinth disorders

Endo: Endocrine disorders

Eye: Eye disorders

Gastr: Gastrointestinal disorders

Genrl: General disorders and administration site conditions

Hepat: Hepatobiliary disorders

Immun: Immune system disorders

Infec: Infections and infestations

Inj&P: Injury, poisoning and procedural complications

Inv: Investigations

Metab: Metabolism and nutrition disorders

Musc: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Neopl: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Nerv: Nervous system disorders

Preg: Pregnancy, puerperium and perinatal conditions

Psych: Psychiatric disorders

Renal: Renal and urinary disorders

Repro: Reproductive system and breast disorders

Resp: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Skin: Skin and subcutaneous tissue disorders

SocC: Social circumstances

Surg: Surgical and medical procedures

Vasc: Vascular disorders

Antibióticos: Substâncias de origem química, podendo ser naturais ou sintéticas, que combatem infecções causadas por bactérias em humanos e animais. Atuam inibindo a proliferação bacteriana ou provocando a sua destruição.^{1,2}

Antimicrobiano: Termo abrangente que engloba todas as substâncias ativas que exercem atividade sobre outros microrganismos. Se atuam sobre bactérias – antibióticos/antibacterianos; com ação sobre vírus – antivirais; sobre fungos – antifúngicos e; quando atuam sobre parasitas – antiparasitários.¹

INFARMED I.P.: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.³

Espaço Económico Europeu: Surgiu de um acordo envolvendo os Estados-Membros da Associação Europeia de Comércio Livre, a Comunidade Europeia e a União Europeia (UE), onde a Islândia, o Liechtenstein e a Noruega passaram a incluir o Mercado Interno da UE. Assim, a legislação, as diretrizes e também decisões da política de medicamentos são as definidas para a UE.^{4,5}

Evento adverso: Ocorrência médica não desejável que está associada de forma temporal com o uso de medicamento(s) mas que não assume necessariamente relação causal com o(s) mesmo(s).^{4,6}

Farmacovigilância: Ciência que se dedica a atividades como a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema grave relacionado a medicamentos.⁴

Literacia em saúde: Conjunto de “competências cognitivas e sociais e a capacidade dos indivíduos para ganharem acesso a compreenderem e a usarem informação de formas que promovam e mantenham boa saúde”, como se apresenta definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS).^{7,8}

Reação adversa a medicamentos: “Efeito(s) nocivo(s) e involuntário(s) resultante(s) da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo”, tal como se apresenta definida na Diretiva 2010/84/EU.⁹

A reação adversa a medicamento(s) (RAM) implica uma suspeita de relação de causalidade medicamento-efeito indesejado.^{6,9} No caso dos relatórios

individuais de segurança, sempre que um evento é notificado espontaneamente, ainda que a relação de causalidade seja desconhecida ou não atribuída, inclui-se na definição de RAM. Uma vez considerada a possibilidade de existir relação de causalidade, qualquer suspeita de RAM justifica uma notificação.^{4,9}

Reação adversa grave: Consideram-se RAM graves todos os eventos que cumpram pelo menos de um dos seguintes critérios: resultar em morte, colocar em risco de vida, motivar ou prolongar hospitalização, provocar grau de incapacidade significativo ou persistente, uma anomalia de origem congénita/malformação ou outra condição que se apresente clinicamente relevante, que comprometa o estado de saúde do indivíduo ou leve à necessidade de tratamento para evitar os resultados supramencionados.^{4,10}

Relatório de segurança de caso individual: Conteúdo que constitui uma notificação que contempla de uma a várias RAM a uma determinada substância ativa/ medicamento, que ocorre num determinado sujeito, num determinado momento.⁴

Sinal: Informação que sugere possível relação causal ou um novo conhecimento acerca de uma associação já conhecida que decorra entre uma intervenção e um determinado resultado, seja benéfico ou adverso, que se mostre pertinente de uma verificação. Pode advir de uma ou mais fontes, onde se incluem as observações ou experiências, e pode passar por alterações na frequência, na distribuição (idade, sexo), na duração e na gravidade da RAM.^{4,5,11}

Substância(s) ativa(s): Substância ou associação de substâncias que participam na composição de um medicamento e que se tornam um ingrediente com função ativa, podendo exercer ação farmacológica, a nível imunológico ou metabólico. São utilizadas para modificar, restaurar, corrigir ou diagnosticar funções ao nível fisiológico.⁴

Agradecimentos	3
Resumo.....	5
Palavras-chave	5
Abstract.....	6
Keywords.....	6
Acrónimos em português.....	7
Acrónimos em inglês	7
Abreviaturas em inglês	8
Glossário.....	9
Índice de Figuras.....	13
Índice de Tabelas.....	14
Índice de Anexos.....	14
1. Introdução	16
1.1 Enquadramento histórico: o nascer da “era dos antibióticos”	16
1.2 Resistência bacteriana: o risco de retorno à “era pré- antibióticos”	17
1.3 A realidade do consumo de antibióticos:	18
1.3.1 O consumo mundial de antibióticos	18
1.3.2 O consumo europeu de antibióticos	19
1.3.3 O consumo português de antibióticos.....	22
1.4 Fatores condicionantes do consumo de antibióticos na sociedade atual.....	24
1.5 Infecções das vias aéreas superiores – a abordagem com antibioterapia	24
1.5.1 Padrões de prescrição em Portugal – o caso das infecções das vias aéreas superiores	26
1.6 Do benefício ao risco: as reações adversas aos antibióticos	27
1.6.1 As reações adversas mais comuns a antibióticos indicados para as vias aéreas superiores	28
1.7 Farmacovigilância	29
1.7.1 As notificações espontâneas de RAM: vantagens e limitações	31
1.7.2 As notificações de RAM na Europa	32
1.7.2.2 Terminologia MedDRA	34
1.7.3 As notificações de RAM em Portugal	34
2. Relevância e Objetivos do Estudo.....	37
2.1 Relevância do Estudo	37
2.2 Objetivos do Estudo.....	38
3. Materiais e Métodos	39
3.1 Método de pesquisa das substâncias ativas mais consumidas em Portugal ..	39
3.2 Método de caracterização e análise das reações adversas aos antibióticos ..	40

4. Resultados	44
4.1 Seleção dos antibióticos mais consumidos em Portugal	44
4.2 Perfil das notificações de reações adversas	46
4.2.1 Caracterização das Reações Adversas Graves notificadas.....	47
5. Discussão.....	55
5.1 Limitações do Estudo.....	61
5.2 Perspetivas futuras	61
6. Conclusão	63
7. Conformidade com os Padrões Éticos.....	64
8. Referências Bibliográficas	65
9. Anexos	70

Figura 1: Distribuição geográfica do consumo de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) em ambulatório nos países da UE/EEE, refletida no ano de 2019. .	20
Figura 2: Distribuição geográfica do consumo de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) no setor hospitalar, nos países UE/EEE, refletida no ano de 2019. .	22
Figura 3: <i>Layout</i> da base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas.....	33
Figura 4: Evolução dos casos notificados de reações adversas graves (vermelho) e não graves (verde), em frequência absoluta, no período de 2014 a 2019.....	35
Figura 5: Principais classes fármaco-terapêuticas (por ATC) notificadas por reação adversa em Portugal, nos anos 2017 – 2019, expresso em percentagem relativamente a cada ano representado.	35
Figura 6: Evolução das notificações de reações adversas por <i>System Organ Class</i> , no período de 2017-2019.....	36
Figura 7: Diagrama sequencial dos critérios de gravidade considerados nas reações adversas.	41
Figura 8: Top 10 dos princípios ativos de antibióticos mais prescritos em ambulatório (por quantidade de embalagens prescritas), em Portugal, no período 2017-2019.	45
Figura 9: Gráfico representativo dos 10 antibióticos de utilização sistémica (ATC J01) prescritos e dispensados a utentes do Serviço Nacional de Saúde (SNS) em meio hospitalar entre 2011 e 2014.	46
Figura 10: Gráfico de barras do número total de notificações de reações adversas que deram entrada na base de dados <i>EudraVigilance</i> , para as substâncias ativas em estudo, por ano de notificação.....	47
Figura 11: Gráfico de barras do número total de notificações de reações adversas (graves e não graves) que se encontram registadas na base de dados <i>EudraVigilance</i> , para as substâncias ativas em estudo, no período de 2017-2019.....	48
Figura 12: Gráfico de barras da percentagem de notificações de reações adversas graves que chegaram à base de dados, para cada faixa etária, tendo em conta o sexo.	49
Figura 13: Gráfico de barras da totalidade de reações adversas graves, distribuídas pelos diferentes <i>System Organ Class</i> , para cada substância em estudo.	50
Figura 14: Gráficos de comparação de reações adversas graves entre as substâncias ativas em estudo, distribuídas pelas <i>System Organ Class</i> mais frequentes.	52
Figura 15: Gráfico de barras da comparação dos critérios de gravidade das reações adversas nas diferentes substâncias ativas em estudo.....	54

Índice de Tabelas

Tabela 1: Consumo de antibacterianos de uso sistémico (grupo ATC J01) em Portugal, no contexto ambulatorio e hospitalar (expresso em DHD), no ano de 2019.	23
Tabela 2: Consumo total (setor comunitário e hospitalar) de antibióticos de uso sistémico (ATC grupo J01) em Portugal, no período 2010-2019 (expresso como DDD por 1 000 habitantes por dia).	24
Tabela 3: Tabela de contingência 2x2, utilizada no cálculo de <i>Reporting Odds Ratio</i> para análise de desproporcionalidade para a combinação “substância ativa X” e “reação adversa Y”. Adaptado.	42
Tabela 4: Consumos absolutos (em unidades) e relativos (em percentagem) das substâncias ativas (ATC J01) mais consumidas em Portugal, nos anos 2018 e 2019.	44
Tabela 5: Tabela de substâncias ativas mais consumidas (de forma decrescente) em ambulatorio e em hospital que compõem a amostra em estudo.	46

Índice de Anexos

Anexo A: Terminologia <i>MedDRA</i> por <i>System Organ Class</i> e <i>Preferred Terms</i> que consta na base de dados <i>EudraVigilance</i>	70
Anexo B: Parâmetros de caracterização das variáveis extraídas da base de dados <i>EudraVigilance</i>	83
Anexo C: Caracterização das substâncias em análise, através do código ATC (por grupo anatómico, terapêutico, farmacológico e químico).	85
Anexo D: Caracterização das notificações extraídas da base de dados <i>EudraVigilance</i> , por ano, sexo, faixa etária, notificador, origem geográfica da notificação e gravidade, em relação às reações adversas totais. Representação em valor absoluto (N) e percentagem (%).	86
Anexo E: Caracterização das notificações extraídas da base de dados <i>EudraVigilance</i> , por ano, sexo, faixa etária, notificador, origem geográfica da notificação, em relação às reações adversas graves. Representação em valor absoluto (N) e percentagem (%).	88
Anexo F: Distribuição de reações adversas para cada substância ativa, no total das notificações recebidas e nas notificações de reações adversas graves, considerando o somatório de reações adversas, o valor mínimo e máximo de reação por notificação, a mediana, a média e o desvio padrão.	90
Anexo G: Reações adversas graves por <i>System Organ Class</i> e por sexo. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%), estatística de teste (χ^2) e valor p_{bonf}	91

Anexo H: Reações adversas graves por <i>System Organ Class</i> e por faixa etária. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%), estatística de teste (χ^2) e valor p_{bonf}	92
Anexo I: <i>Preferred Terms</i> mais frequentes para as <i>System Organ Class</i> mais frequentes: <i>Gastrointestinal disorders</i> ; <i>General disorders and administration site conditions</i> e <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i> . Representação em valor absoluto (N), <i>Reporting Odds Ratio</i> (ROR), intervalo de ROR e valor p	93
Anexo J: Notificações por critério de gravidade e por sexo, durante o período de estudo. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%), estatística de teste (χ^2) e valor p_{bonf}	95
Anexo K: Notificações por critério de gravidade e por faixa etária, registada durante o período de estudo. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%) e valor p_{bonf}	96
Anexo L: Relação dos critérios de gravidade das RA com as substâncias em análise. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%), <i>Reporting Odds Ratio</i> (ROR), intervalo de ROR e valor p	97

1.1 Enquadramento histórico: o nascer da “era dos antibióticos”

O termo “antibiótico” remota a 1890, quando Paul Vuillemin referindo-se à interação antagónica entre diferentes microrganismos (como fungos com bactérias ou bactérias com protozoários, por exemplo) utilizou o termo “antibiose” como antónimo de simbiose.¹²

A evolução do termo ficou registada com a descoberta, em 1928, do que viria a ser considerado o primeiro antibiótico – a penicilina – quando Alexander Fleming observou a inibição de uma cultura bacteriana de *Staphylococcus* através da ação do fungo do género *Penicillium*¹. Apesar da penicilina não ter despertado interesse clínico inicialmente, veio a ser largamente utilizada pelos soldados da Segunda Guerra Mundial (1939).¹ Foi considerada, no ano de 1942, a “droga milagrosa” no tratamento de infeções da pele associadas a queimaduras após a sua utilização por vítimas de um incêndio numa discoteca em Boston.^{1,12} Contudo, apenas no ano de 1945 foi disponibilizada para uso clínico e a sua produção ascendeu à escala industrial, inaugurando-se assim a “era dos antibióticos”.^{1,12}

Atualmente, designam-se “antibióticos” todas as substâncias químicas com origem sintética ou natural, que têm a capacidade de anular ou inibir o crescimento de bactérias, e que expressam a grande vantagem de não serem tóxicas para o Homem. São, contudo, desprovidas de ação sobre vírus.^{1,13}

São a terapêutica *gold standard* no combate e prevenção de infeções em humanos e animais,^{12,13} estando, no caso de Portugal, condicionadas à prescrição médica¹⁴ e direcionadas para o tratamento de condições clínicas causadas por bactérias.¹

A sua aplicação estende-se ao setor animal,^{13,15–18} essencialmente como promotores do crescimento e também ao setor ambiental atuando como pesticidas em campos de cultivo, atingindo proporções de consumo consideráveis e introduzindo estes agentes na cadeia alimentar.^{1,17,18} No caso dos países pertencentes à União Europeia (UE) observa-se um forte recurso a antibióticos nos setores da veterinária, pecuária e zootecnia que perfaz praticamente 50% da utilização desta classe fármaco-terapêutica.^{15,17}

O recurso excessivo a antibióticos que se assiste nos vários setores e o seu uso pouco criterioso contribuem exponencialmente para o desenvolvimento e expansão do problema da resistência bacteriana^{15,17-19}

1.2 Resistência bacteriana: o risco de retorno à “era pré- antibióticos”

A “resistência ao medicamento” define-se como a capacidade que os agentes patogénicos adquirem para resistir à atuação de medicamentos, aos quais eram anteriormente suscetíveis, conduzindo a riscos significativos para a saúde pública.^{13,16}

No contexto da classe dos antibacterianos este fenómeno traduz-se na adaptação das bactérias aos fármacos até então eficazes originando um aumento da incidência de infeções cada vez mais resistentes.^{1,15,20}

A resistência aos antibióticos advém de uma “seleção natural” e da ocorrência de mutações genéticas espectáveis, sendo preocupante a acentuação da velocidade com que este processo decorre²¹, muito atribuído ao uso inadequado no setor da medicina e veterinária.^{1,13,15-17}

Este fenómeno assume ser um problema à escala global,^{12,13,15,16,19-21} já que se apresenta como uma ameaça ao desenvolvimento humano, afetando a capacidade de combate a várias infeções causadas por bactérias, parasitas ou fungos, e aumenta o risco em procedimentos cirúrgicos, transplantes, quimioterapia, entre outros,²¹ estando em estreita relação com piores prognósticos clínicos.⁷

Prevê-se que até 2050, as resistências aos antibióticos atinjam um panorama de mortalidade alcançando os 10 milhões em todo o mundo, caso não sejam realizadas ações que combatam esta tendência.^{12,18}

Para além do impacto clínico identificado, este fenómeno atinge ainda a esfera económica.^{7,14,22} O aumento da morbilidade e mortalidade, os atrasos na administração de terapêuticas adequadas, bem como a hospitalização por tempo prolongado contribuem para o crescimento das despesas em saúde.^{15,16,20}

A complexidade deste problema de saúde pública, que ultrapassa as fronteiras humanas/animais ou geográficas, não poderá ser abordado apenas com uma intervenção isolada, mas sim um conjunto de estratégias coordenadas e imediatas a vários níveis.²¹

É impreterível que as medidas implementadas evidenciem e preservem o benefício do uso de antibióticos (na seleção da substância ativa, dose e duração do tratamento) por forma a diminuir as taxas de sobreutilização, de erros e de abuso de fármacos e, apostem no constante aperfeiçoamento científico dos fatores associados à administração dos mesmos, através do alinhamento com estratégias nacionais e internacionais tanto políticas com educacionais.^{14,19}

O aprofundamento do conhecimento do mecanismo da resistência bacteriana tem sido desenvolvido, por forma a controlar e diminuir o seu impacto no âmbito clínico, social e económico.²³ Assim, juntamente com a aplicação de medidas de uso adequado dos antibióticos, objetiva-se diminuir a suscetibilidade da espécie humana a um retorno à era pré-antibióticos.^{13,20,24}

Para tal, é indispensável conhecer os números que retratam a realidade atual, não só para avaliar as medidas já implementadas com vista à redução dos efeitos nefastos identificados, mas também promover melhoria da economia, orçamentos sustentáveis em saúde e diminuição do impacto de doença.¹³

1.3 A realidade do consumo de antibióticos:

O consumo de antibióticos permite inferir indiretamente a carga de doença infecciosa dentro de cada país, o acesso a medicamentos e ao sistema de saúde bem como prever as taxa de resistência aos principais patógenos.²¹

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Comissão Europeia têm lançado planos de ação que se estendem por um lado ao controlo dos índices de consumo de antibióticos¹⁵, e por outro à promoção da literacia acerca dos antibióticos junto da população em geral e dos profissionais de saúde (PS).¹⁶

A implementação de Programas neste âmbito tem permitido uma vigilância e controlo ativos, possibilitando o conhecimento da variabilidade que se regista dentro de cada região e inter-regiões no que diz respeito às substâncias mais consumidas e às quantidades administradas.²¹

1.3.1 O consumo mundial de antibióticos

A OMS implementando o programa *WHO global programme on surveillance of antimicrobial consumption* (2018), que reflete a primeira estratégia de reunião de dados acerca do consumo de antibióticos à escala

mundial, procura perceber a utilização desta classe fármaco-terapêutica e também avaliar a viabilidade da metodologia que tem vindo a ser implementada acerca da vigilância do consumo.²¹ O relatório apresenta os últimos dados reunidos e disponibilizados relativamente ao consumo de antibióticos de uso sistémico de cerca de 65 países.²¹

O consumo de antibióticos apresenta-se definido, segundo os critérios do *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology*, através dos dados obtidos das vendas ou prescrição. Assim, o número de doses diárias definidas (DDD) por cada 1000 habitantes por dia (DHD) expressa uma estimativa aproximada da proporção em que a população recebe diariamente determinado fármaco ou grupo de fármacos, numa determinada dose média.²⁵⁻²⁷

Ainda com algumas limitações nomeadamente na existência de dados incompletos, observa-se uma variação ampla no consumo total de antibióticos intra e inter-regional. Numa perspetiva global, o consumo total de antibióticos tem uma abrangência que vai desde 4,4 - 64,4 DHD, com as substâncias Amoxicilina e a combinação Amoxicilina + Ácido Clavulânico a destacar-se nas taxas de consumo, no geral.²¹

1.3.2 O consumo europeu de antibióticos

Da última análise disponibilizada pelo *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) de 2019, é possível verificar que a década de 2010-2019 teve uma diminuição estatisticamente significativa nos padrões de consumos dos países pertencentes à União Europeia/Espaço Económico Europeu (UE/EEE) de forma geral. Dos índices de consumo de 28 Estados-Membros da UE e dois países pertencentes ao EEE (Islândia e Noruega) contata-se tendências decrescentes em 13 desses países e aumento estatisticamente significativo no consumo em 4 países (Bulgária, Islândia, Irlanda e Letónia).²⁸

O sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) divide as substâncias ativas em diferentes grupos, tendo em conta o órgão ou sistema onde atuam as propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas.²⁹ Tendo em conta esta classificação, o grupo J (Antiinfecciosos para uso sistémico), subgrupo J01 (Antibacterianos para uso sistémico) registou uma média de

consumo total (ambulatório e hospitalar) na UE/EEE de 19,4 DHD (com uma amplitude de 9,5 DHD na Holanda – 34,1 DHD na Grécia).²⁸

1.3.2.1 Em contexto ambulatório

De acordo com os dados publicados no relatório do ECDC o consumo de antibióticos do grupo ATC J01 em contexto de ambulatório, registou 18.0 DHD (variando entre 8.7 - 32.4 DHD). Apesar de no período compreendido entre 2010-2019 não se ter registado alterações estatisticamente significativas para a UE/EEE no geral, salienta-se que doze países revelam tendências decrescentes. Por outro lado, a Bulgária, Irlanda, Letónia e Polónia aumentaram o consumo significativamente.²⁸

Na Figura 1 é possível observar que a Grécia (32.4DHD) e o Chipre (30.1DHD) se destacaram no consumo total de antibióticos ATC J01.²⁸

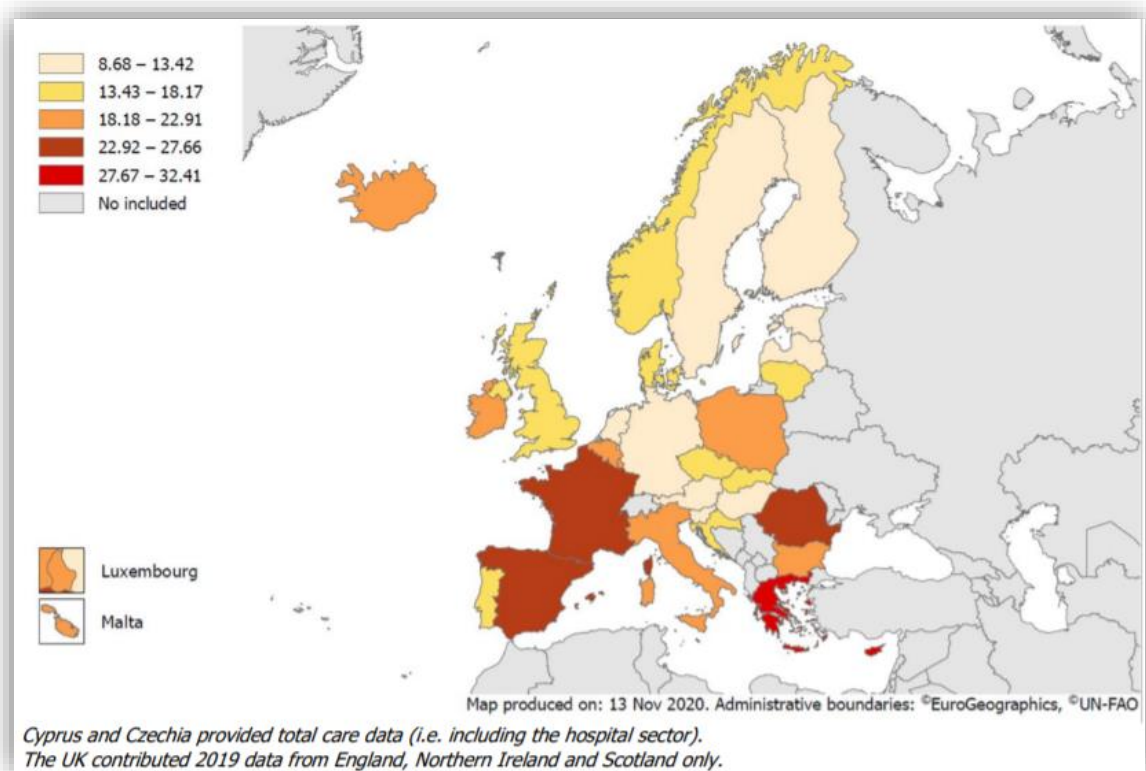


Figura 1: Distribuição geográfica do consumo de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) em ambulatório nos países da UE/EEE, refletida no ano de 2019.

Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>

As penicilinas (J01C) foram o grupo mais consumido em ambulatório, em relação a todos os restantes antibióticos que compõem o grupo J01, em 2019, tal como se verificava em anos anteriores, traduzindo uma amplitude que atinge um consumo de 27% (na Eslováquia) a 66% (na Dinamarca). Em relação a outros antibióticos houve maior variabilidade entre os países, no caso das cefalosporinas e outros beta-lactâmicos de 0,2% (Dinamarca) a 27% (Eslováquia); os macrólidos, lincosaminas e estreptograminas de 5% (Finlândia) a 26% (Eslováquia) e quinolonas de 2% (Noruega) a 19% (Chipre).²⁸

1.3.2.2 Em contexto hospitalar

No contexto hospitalar, o consumo médio de antibióticos para uso sistémico (grupo ATC J01) foi de 1,8 DHD [0,8 DHD (Holanda) - 2,5 DHD (Reino Unido)].²⁸

No período analisado de 2010-2019, de forma geral, não se registaram alterações estatisticamente significativas. Observaram-se tendências decrescentes na Bélgica (1.54 DHD), Finlândia (2.10 DHD), Letónia (1.88 DHD), Luxemburgo (1.38 DHD), Noruega (1.30 DHD), Holanda (0.80 DHD) e Espanha (1.63 DHD) contrapondo as tendências crescentes da Bulgária (1.63 DHD), Croácia (1.85 DHD), Lituânia (2.19 DHD), Irlanda (1.77 DHD), Malta (1.99 DHD) e Reino Unido (2.53 DHD).²⁸

A Figura 2 evidencia um consumo hospitalar com um quadro amplo de países acima do valor médio de consumo para a UE/EEE (1.77 DHD). Ressalta-se o consumo nos países como a Finlândia (2.10 DHD), a Lituânia (2.19 DHD), Malta (1.99 DHD) e Reino Unido (2.53 DHD).²⁸

Observaram-se grandes variações: as penicilinas com uma amplitude de consumo de 7% (Bulgária) a 56% (Suécia), as cefalosporinas e outros beta-lactâmicos (onde se inclui a classe dos carbapenemos) de 6% (Reino Unido) a 58% (Bulgária); os macrólidos, lincosaminas e estreptograminas de 3% (Roménia) a 13% (Malta) e as quinolonas de 3% (Noruega) a 14% (Eslováquia).²⁸

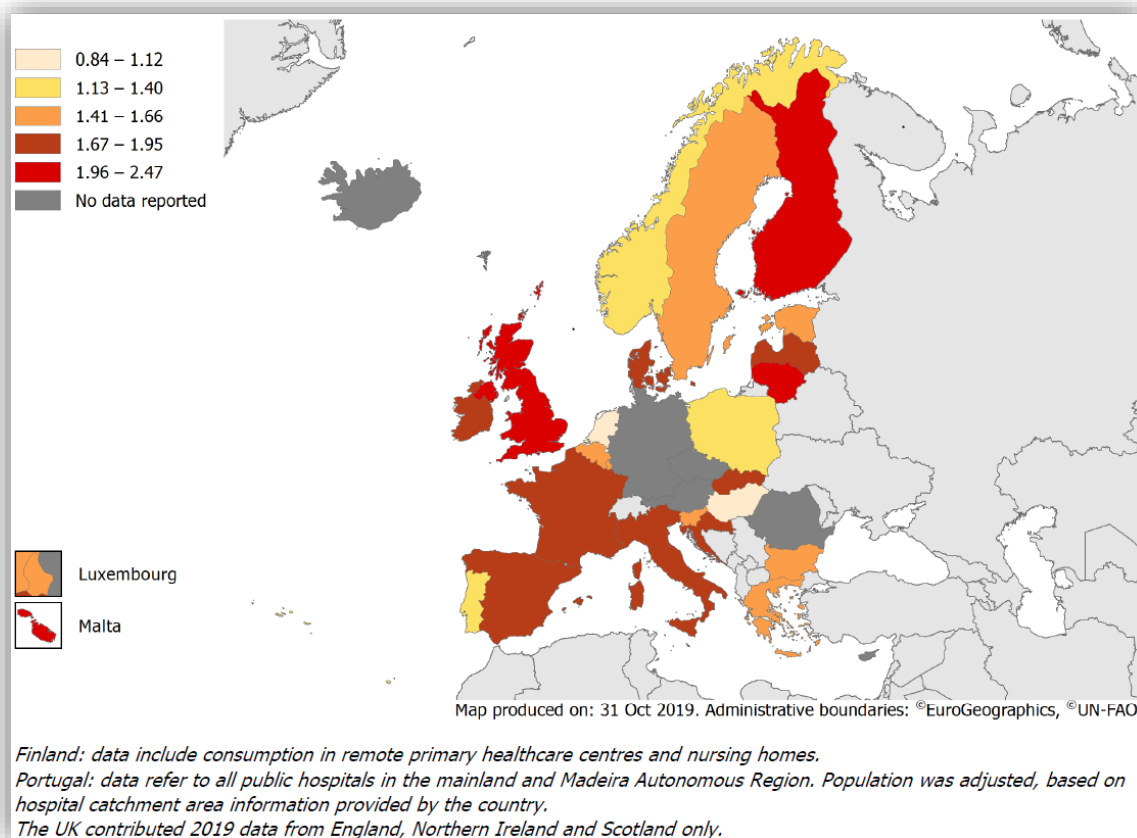


Figura 2: Distribuição geográfica do consumo de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) no setor hospitalar, nos países UE/EEE, refletida no ano de 2019.

Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>

1.3.3 O consumo português de antibióticos

1.3.3.1 Em contexto ambulatorio e hospitalar

Conhecido o panorama Europeu, Portugal revela-se um país com um índice de consumo de antibióticos ainda acima do que seria ideal, apesar de se situar abaixo da média europeia.^{15,30,31}

O *Relatório Anual do Programa Prioritário das Infecções e Resistências aos Antimicrobianos*, publicado em 2018 pela Direção Geral da Saúde (DGS), vem esclarecer que desde 2013 até 2016 houve um aumento progressivo no consumo de antibióticos no geral (de 19.6 DHD para 21.6 DHD), observando-se diminuição do consumo no ano 2017 (20.3DHD).¹⁶

Em Portugal, no ano de 2019, atingiram-se valores de consumo de 17.90 DHD em ambulatório e de 1.40 DHD para o setor hospitalar, com as penicilinas a liderar em ambos os grupos (Tabela 1).²⁸

Tabela 1: Consumo de antibacterianos de uso sistémico (grupo ATC J01) em Portugal, no contexto ambulatório e hospitalar (expresso em DHD), no ano de 2019.



	ATC	Ambulatório	Hospital
J01C	Beta-lactâmicos, penicilinas	9.1	0.50
J01D	Outros beta-lactâmicos	1.6	0.39
J01A	Tetraciclinas	0.9	0.02
J01F	Macrólidos, Lincosaminas e Estreptograminas	3.1	0.16
J01M	Quinolonas	1.5	0.10
J01E	Sulfonamidas e Trimetoprim	0.4	0.06
J01	Outras substâncias J01	1.3	0.11
	Total (ATC J01)	17.9	1.40

Adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control – Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report for 2019. 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>

1.3.3.2 A evolução do consumo

A Tabela 2 evidencia a tendência de consumo total de antibióticos (ATC J01) tanto em ambulatório como em meio hospitalar, para Portugal e para a UE/EEE. Em Portugal verificou-se uma diminuição no consumo em 2017, registando aumento nos anos 2018 e 2019. Por outro lado, o panorama europeu traduziu uma diminuição progressiva no mesmo período.²⁸

Tabela 2: Consumo total (setor comunitário e hospitalar) de antibióticos de uso sistêmico (ATC grupo J01) em Portugal, no período 2010-2019 (expresso como DDD por 1 000 habitantes por dia).

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Tendência
Portugal	19.9	20.6 ↗	20.1 ↘	17.6 ↘	18.0 ↗	18.8 ↗	19.0 ↗	18.3 ↘	18.6 ↗	19.3 ↗	
UE/EEE	20.9	20.9 ↔	21.0 ↗	21.5 ↗	21.1 ↘	21.5 ↗	20.7 ↘	20.2 ↘	20.1 ↘	19.4 ↘	

Adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control – Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report for 2019. 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>

1.4 Fatores condicionantes do consumo de antibióticos na sociedade atual

Os aspetos que estão na base da utilização de antibioterapia permitem caraterizar os perfis de consumo que retratam a realidade local.¹⁹

O índice de consumo está diretamente relacionado com variáveis intrínsecas a cada região como a situação económica¹⁹, a disponibilidade de recursos humanos e verba alocada ao setor da saúde¹⁵, os métodos de organização e prestação de cuidados em saúde bem como todo o mercado que os envolve e as regulamentações que os sustentam¹⁵. Também o grau de desenvolvimento da medicina e o conhecimento da fisiopatologia¹⁹, o estado da arte e as linhas clínicas orientadoras pelas quais se regem contribuem de forma significativa para o padrão de prescrição^{15,19}. Não menos relevantes são as considerações e o conhecimento acerca dos antibióticos, o tipo de infeções presentes na comunidade; os determinantes da própria cultura e da sociedade que se expressam na divergência de consumos a que atualmente assistimos.¹⁵

1.5 Infeções das vias aéreas superiores – a abordagem com antibioterapia

As doenças agudas que afetam o aparelho respiratório constituem umas das principais causas de internamento hospitalar e mortalidade em adultos, em todo o mundo,³² relacionando-se com maior número de consultas médicas e diminuição da qualidade de vida dos doentes.³³

Estes quadros de infeção em específico traduzem incerteza na abordagem terapêutica uma vez que podem ter origem viral, bacteriana ou serem causadas por outros agentes,^{7,32} traduzindo uma etiologia desconhecida na maior parte dos casos e, consequentemente o risco na decisão de terapêutica inadequada ao agente causador.^{23,34}

Schroeck *et al.* (2015) encontraram uma prevalência de 64% no uso de antibióticos inadequados à clínica.³⁵ Apesar das infeções das vias aéreas superiores (VAS) estarem associadas a um uso significativo de antibioterapia³²⁻³⁴, nomeadamente nos países desenvolvidos²³, em cerca de 40 - 50% das causas de infeção respiratória a etiologia é viral.^{34,35}

O ato de prescrição de antibióticos é um processo que acarreta diversos fatores, dependentes entre si, e que engloba todo o sistema de saúde, os profissionais de saúde, os doentes, e a população em geral.²⁴ Dado o seu elevado impacto social e económico importa perceber as razões que conduzem à prescrição de antibioterapia.^{31,35}

Se por um lado a implementação precoce de antibióticos pode, no caso da infeção bacteriana, contribuir para a diminuição das taxas de morbilidade associadas, por outro, quando aplicada nas infeções causadas por outros agentes traduz-se numa ineficácia de ação e contribui para o aparecimento de bactérias cada vez mais resistentes.³²

Em Portugal, grande parte das prescrições advém de consultas de clínica geral, mas são ainda poucos os dados que sustentam quais as indicações terapêuticas que servem de base, tendo em conta a idade e o sexo, e que prevalecem nos doentes sob esta terapêutica.³¹ O conhecimento destes dados é imprescindível para fundamentar e, caso necessário, intervir na revisão de práticas clínicas para um consumo racional de antibióticos,³¹ pois só desta forma é possível otimizar recursos, permitir a sustentabilidade e sucesso dos programas de combate à resistência de antibióticos e, a longo prazo, permitir a monitorização dos agentes patogénicos responsáveis pelas infeções.^{7,21}

Os regulamentos de acesso a terapêutica são diferentes de país para país e continuam a ser um desafio no controlo de consumos,^{19,20} principalmente nas situações de uso inseguro desta classe fármaco-terapêutica, que surgem da ausência medidas de obrigatoriedade de prescrição médica para aquisição de

antibióticos, do risco de má gestão terapêutica, do mau uso e de situações de sobredosagem.¹⁹

A literacia em torno do consumo de antibióticos e o padrão cultural dos profissionais de saúde acerca dos índices de resistência bacteriana local, os incentivos económicos e o poder do *marketing* farmacêutico são variáveis relevantes e que contribuem para o cenário atual.^{7,31} O estudo português de Rodrigues *et al.* (2019)¹⁴, mostrou que intervenções educacionais direcionadas aos profissionais de saúde e ao público em geral são eficazes na redução do consumo de antibióticos.^{14,20}

1.5.1 Padrões de prescrição em Portugal – o caso das infeções das vias aéreas superiores

Em Portugal é possível acompanhar o padrão de utilização de antibióticos através do registo de prescrição de receitas de ambatório ou provenientes de âmbito hospitalar, contudo não estão acessíveis as respetivas indicações de prescrição, não sendo possível relacionar com a informação clínica do doente.³¹ Dos estudos que têm sido realizados em território nacional retiram-se informações escassas e que se sustentam em amostras reduzidas e muitas vezes de zonas regionais específicas, que dificulta uma extrapolação para todo o país.³¹

O estudo regional de Medeiros *et al* (2000)³⁶, bem como o estudo de abrangência nacional de Caldeira *et al* (2004)³⁷ sugerem um uso de antibióticos de forma excessiva e por vezes inadequada face à clínica, como em situações onde não é provável a origem bacteriana do agente causador, por exemplo, nas infeções respiratórias altas e nas gripes comuns.^{31,36,37}

O estudo de Caldeira *et al* (2004)³⁷ acrescenta que as prescrições mais frequentes estão associadas a clínicas de amigdalite, otite e bronquite, com especial enfoque para a associação Amoxicilina + Ácido Clavulânico nestes casos.^{31,37}

Um estudo de prescrição-indicação publicado em 2015, realizado no Algarve, onde importava perceber o padrão de prescrição de antibióticos nessa zona, revelou que das indicações contempladas na base de prescrição de antibióticos, as infeções do aparelho respiratório estavam atribuídas a 53% dos casos.³¹

Andrade *et al* (2019)³⁰ indicam que a clínica respiratória traduz a causa mais comum de prescrição de antibacterianos e ocupou 35% do total de consultas, sendo que nas faixas etárias mais novas a infecção respiratória superior inespecífica e a amigdalite aguda são as mais prevalentes.³⁰

Torna-se imprescindível a aplicação de medidas que permitam diminuir a utilização de antibióticos, quando não está provado benefício clínico, nas causas não complicadas de infecções respiratórias³², nomeadamente das VAS.^{7,32}

1.6 Do benefício ao risco: as reações adversas aos antibióticos

Os resultados alcançados no combate a determinadas doenças após a introdução da antibioterapia na prática clínica não revelam apenas benefícios, mas também têm associados riscos na sua utilização.^{13,24} Para além do impacto nos índices de resistência bacteriana, acresce ainda o risco de expressão de efeitos indesejáveis que estão associados a esta classe fármaco-terapêutica.¹⁹

O efeito resultante de qualquer ocorrência médica não desejável que se possa apresentar durante o tratamento com um medicamento, mas que não apresente necessariamente relação causal com o mesmo classifica-se como evento adverso (EA).^{4,6} Quando existe uma relação causal denominamos por reação adversa ao medicamento (RAM).⁶

A OMS definiu inicialmente a RAM como uma resposta não benéfica a um medicamento, de forma não intencional, e que surge em doses recomendadas para uso humano, para profilaxia, diagnóstico e terapêutica em caso de doença, assumindo-se ter relação de causalidade entre medicamento-efeito adverso.^{6,10} A diretiva de 2010/84/UE traz uma nova estruturação à definição de RAM, que a partir de 2012 vem a descrever-se como “qualquer reação nociva e involuntária a um medicamento”, onde passam a estar incluídos os erros terapêuticos, a utilização *off-label*, situações de abuso e mau uso, bem como a exposição ocupacional”.^{9,10}

A correta identificação e a avaliação da causalidade de qualquer efeito indesejado que possa advir da medicação em curso não é uma tarefa fácil para os clínicos, mas é fundamental para a segurança do doente sob medicação. O estabelecimento de relação causal permite agir de forma a prevenir complicações de carácter iatrogénico, proceder à otimização terapêutica e

diminuir a taxa de reincidências.⁶ Como é frequente coexistir mais de uma comorbilidade no mesmo indivíduo, estamos muitas vezes na presença de polimedicação, o que vem ainda aumentar o desafio de atribuição de causalidade, uma vez que uma RAM pode não ser associada a um e um só medicamento.⁶

Os dados atribuídos ao continente europeu indicavam que cerca de 5% de todas as admissões em meio hospitalar derivam de situações de RAM, e que cerca de 5% de todos os doentes em meio hospitalar chegam a experienciar pelo menos uma RAM.^{38,39} São responsáveis pelo aumento do tempo de internamento numa média de 1,91 dias de hospitalização,³⁹ e estima-se que a mortalidade atinja cerca de 197.000 casos por ano em toda a UE.³⁸

Na revisão sistemática que incluiu estudos europeus, *Bouvy et al.* (2015)³⁸ observaram que cerca de 3.5% das admissões hospitalares advinham de situações de RAM e que cerca de 10.1% dos doentes hospitalizados vieram a desenvolver RAM.^{38,40} O estudo de *Jolivot et al.* (2016)⁴¹ concluiu que episódios de RAM que conduziram a internamento num contexto de unidade de cuidados intensivos tiveram uma expressão de 0,37%-27,4% e atingiu uma mortalidade entre 2 a 28%.^{40,41}

Um estudo realizado em âmbito hospitalar no Paquistão, elaborado por *Iftikhar S. et al* (2018)⁶ verificou que em cerca de 38.9% dos doentes estavam associadas RAM a antibióticos.⁶

1.6.1 As reações adversas mais comuns a antibióticos indicados para as vias aéreas superiores

Os antibióticos pertencem a umas das classes fármaco-terapêuticas mais prescritas e que mais contribui para a incidência de RAM,⁶ onde se estima que uma ocorrência média de 1 a cada 5 visitas ao serviço de emergência secundariamente a RAM.^{7,34} Nos doentes hospitalizados, são os medicamentos que mais comumente estão na origem de RAM graves.⁷

Na expressão de RAM, são descritas diferenças ao nível do sexo, faixa etária, comorbilidades associadas e também número de antibióticos prescritos por doente.^{6,42} Em relação ao sexo encontram-se algumas diferenças acerca do

predomínio de RAM, que parece advir da população selecionada que integra os estudos, no que toca à faixa etária.^{6,22,43,44}

A percentagem superior de RAM que se verifica nas populações pediátrica e idosa parece estar associada a fatores fisiológicos e ao nível da farmacocinética que caracteriza estes grupos.^{6,22,43,44}

Doentes com clínica de tuberculose, de infeção respiratória aguda e casos de prescrição de 2 antibióticos em simultâneo evidenciam maior manifestação de RAM.⁶

Os efeitos secundários que advêm da toma de antibióticos variam deste manifestação leves (como as situações de diarreia e erupções cutâneas) até a situações mais graves como síndrome de *Stevens-Johnson*, anafilaxia ou morte cardíaca súbita.^{34,45}

O sistema gastrointestinal é o mais afetado em qualquer faixa etária, que pode ser devido à supressão da flora intestinal como consequência da toma oral de antibióticos, favorecendo o aparecimento de agentes patogénicos. A diarreia, uma das RAM mais frequentes, pode ter impacto na vida do doente, especialmente do ponto de vista social.^{7,45} Contudo também são relatados casos de RAM associados ao sistema renal e da pele, como é o caso das erupções cutâneas.^{6,45}

A gravidade da clínica e a indicação que sustenta a prescrição antibiótica tem de entrar em consideração com a eventual ocorrência de efeitos não desejáveis e de que forma estes condicionam o doente.⁴⁶ É fundamental a diminuição de antibioterapia para casos onde não há evidência de eficácia, especialmente no caso dos antibióticos de largo espectro muitas vezes administrados nas infeções virais.³¹

1.7 Farmacovigilância

A OMS estabelece que a farmacovigilância (*pharmaco* («medicamento em grego) e *vigilantia* («vigilância» em latim)) é a ciência que se ocupa da deteção, análise, compreensão e prevenção de acontecimentos adversos e ocorrências que advenham de fármacos.^{5,6,10,40,47} Ou seja, é da responsabilidade da farmacovigilância toda e qualquer situação de risco associado ao medicamento¹⁰, passando pelo estudo, reconhecimento e

estratégias de mitigação de RA, com o objetivo de assegurar a segurança dos indivíduos que recorrem a medicação,⁶ garantindo a proteção da saúde pública.^{10,40,47,48}

O perfil de segurança da substância ativa resulta da avaliação do benefício e do risco e do balanço entre estas duas condições.^{5,40,48} Pelo facto desta relação não ser estática deve ser alvo de análise constante⁴⁰ e desenrolar-se num ambiente de partilha de conhecimento acerca do comportamento dos medicamentos no mundo real.¹⁰

Durante a fase de ensaios clínicos, a população selecionada cumpre requisitos específicos que a torna pouco diversificada, não incluindo doentes com multi-comorbilidades ou indivíduos polimedicados⁴⁴, bem como mantendo fora de estudo as populações especiais – idosos, crianças, grávidas e latentes.⁴⁷ Por outro lado, também a própria metodologia deste tipo de estudos, que decorre durante um período de tempo delimitado e o número reduzido de participantes, não permite identificar RA tardias ou RA raras, respetivamente.¹¹ Estas limitações metodológicas impostas aos ensaios clínicos, não permitem que a amostra retrate a população “do mundo real”, condicionando o conhecimento do perfil de segurança e eficácia do medicamento quando estendido à população no seu todo. É, então, na fase de comercialização que são conhecidas as verdadeiras características de segurança e eficácia dos medicamentos aprovados.^{47,49}

A constante recolha e atualização de RAM permite atualizar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI).⁴⁷

A legislação aplicada à farmacovigilância que vigora na UE e nos Estados Unidos da América tem-se direcionado cada vez mais para a proteção do indivíduo medicado, mas também tem aplicado esforços na procura de uma harmonização dos diversos sistemas de farmacovigilância existentes. Neste sentido, a *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) emitiu linhas orientadoras aplicadas a medicamentos com aprovação nos EUA, na Europa e Japão. Com isto, estes sistemas passam a convergir na metodologia de gestão de risco, procedimento de vigilância pós-comercialização, definição de um órgão regulador responsável e nas pesquisas e aplicações do medicamento aprovado

para comercialização.³⁹ Em contrapartida, muitos países subdesenvolvidos permanecem sem quaisquer políticas de farmacovigilância.³⁹

Esta ciência tem ainda um grande caminho evolutivo a percorrer, começando pela própria definição universal de RAM, passando pela uniformização dos sistemas de farmacovigilância, com o objetivo maior de um sistema global que se mostre eficaz na proteção da saúde pública.³⁹

1.7.1 As notificações espontâneas de RAM: vantagens e limitações

A notificação espontânea (NE), a publicação de *case-reports* ou *case-series*, controlo da relação prescrição-evento, estudos de *coorte*, caso-controlo ou até mesmo ensaios clínicos, são métodos que possibilitam a monitorização da segurança dos medicamentos disponíveis no mercado.¹⁰

A NE mostra-se como a primeira forma organizada de comunicar e disseminar informação acerca do perfil de segurança de medicamentos. Em Portugal tem-se mostrado o método mais utilizado pelos profissionais de saúde e, desde 2012, também pela população no geral.^{10,40}

Tem a grande vantagem de ser simples e económico, poder estender-se a toda a população e permitir ir acompanhando o ciclo de vida do medicamento não interferindo com a dinâmica do ato de prescrição/dispensa e administração do mesmo.⁴⁰ Desta forma, vai fornecendo informações valiosas que vão permitir a tomada de decisões, já que os relatórios de RAM permitem uma deteção precoce de sinais de segurança.^{22,50}

A maior limitação deste método assenta na realidade da subnotificação, que como abordado por *Hazell et al.* (2006)⁵¹ na sua revisão sistemática, prevê-se que se possa estender a cerca de 94% da totalidade das RAM.^{40,48,51} A taxa de subnotificação tão acentuada impede a quantificação do risco e, por consequência, atrasa o alerta de sinais, com repercussões na saúde pública.⁴⁸

Também o facto de o ritmo da notificação do medicamento estar condicionado pela atenção e divulgação do mesmo por parte da comunidade científica e dos doentes no geral, acaba por promover uma seletividade no processo de notificação.⁴⁰

A revisão de Lopez-Gonzalez *et al.* (2009)⁴⁸ concluiu que os fatores pessoais e profissionais têm pouca influência na notificação de RAM, ao passo

que as atitudes e o conhecimento por parte dos profissionais de saúde são mencionados em estudos de forma considerável. As atitudes e o conhecimento são fatores modificáveis e têm revelado resultados com intervenções educacionais, em vários estudos.⁴⁸

A impossibilidade de previsão do número total de indivíduos expostos ao fármaco; o critério subjetivo que está inerente em cada notificação; e a dualidade que se encontra tanto na dificuldade de deteção de reações com período latência mais prolongada como na identificação de quadros clínicos muito frequentes e comuns a várias patologias são outras limitações que a notificação de RAM enfrentam.⁴⁰

1.7.2 As notificações de RAM na Europa

Na UE a responsabilidade pela autorização de introdução no mercado (AIM) e por toda a supervisão do medicamento, onde se inclui a farmacovigilância, está contemplada numa rede de regulamentação composta pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, a Comissão Europeia e a *European Medicines Agency* (EMA).⁴⁰

O sistema de análise e gestão de informação sobre suspeitas de RAM com autorização no EEE – *EudraVigilance* (EV), tal como surge definida pelo INFARMED, I.P., está sob a responsabilidade da (EMA) e tem como principal objetivo acompanhar o rácio benefício-risco de substâncias que tenham AIM no EEE.⁴⁰

Através deste sistema eletrónico efetua-se a transmissão de suspeitas de RAM, o que permite a análise e a identificação de sinais de segurança. Desta forma, assume-se como um repositório europeu que reúne toda a informação acerca de suspeitas de RAM permitindo uma monitorização constante, o cumprimento de requisitos de qualidade, identificação de sinais de segurança, e decisão ao nível da regulamentação europeia.⁴⁰

As notificações que chegam à EV podem ter origem em suspeitas de RAM que surgem durante as fases de pré-autorização e pós-autorização. O *EudraVigilance Post-authorisation module* (EVPAM) inclui as suspeitas de RAM graves e não graves que chegam através de NE de profissionais de saúde e

doentes; estudos pós-autorização (sem intervenção) e dados de literatura científica mundial (espontânea, sem intervenção).⁵

Contida na EV, o portal *ADR Reports*, é de acesso livre e resume informação das RAM com suspeitas de ter relação a medicamentos ou substâncias ativas que estejam autorizados ou em estudo no EEE (Figura 3).^{40,52}



Figura 3: *Layout* da base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas.

Disponível em: <http://www.adrreports.eu/pt/index.html>

Os dados que compõem o portal são notificados por doentes, profissionais de saúde ou outras fontes, sob a forma de Relatórios de Segurança de casos individuais e são atualizados semanalmente.⁵²

A pesquisa da literatura científica e médica a nível mundial, por forma a ter acesso a publicações como *papers*, revisões sistemáticas ou até a outras bases de dados utilizadas, é da responsabilidade dos detentores de AIM, com o objetivo de perceber se constituem casos de RAM. Quando se trata destas situações em particular a(s) referência(s) da publicação constam como sendo a fonte do relatório individual de segurança respetivo.^{53,54}

A submissão feita eletronicamente à EV é da responsabilidade de autoridades regulamentares de medicamentos e também da indústria farmacêutica que detém autorizações de comercialização no EEE.⁵²

Importa ressaltar que as RAM que surgem associadas a um medicamento/substância ativa não devem ser interpretadas como sendo o seu efeito direto ou que de alguma forma é insegura a sua toma. São, como

mencionado, suspeitas em relação ao medicamento/substância ativa mas não necessariamente com avaliação de imputação de causalidade.⁵²

Assim, o número de RAM encontradas na base de dados não poderá servir para refletir probabilidades de ocorrência de determinado efeito, visto que, estão dependentes de notificações que nem sempre ocorrem.⁵²

1.7.2.2 Terminologia MedDRA

A codificação de eventos utilizando a terminologia internacional *MedDRA* (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) é aplicada às suspeitas de RAM que se apresentam na plataforma EV, com o objetivo de uniformizar a terminologia e contornar a distorção dos dados (Anexo A). A sua aplicação, desde 2012, veio revelar-se de extrema importância na partilha de informações regulamentares e de segurança em farmacovigilância.^{39,55}

1.7.3 As notificações de RAM em Portugal

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) desempenha desde 1992 um papel fundamental na recolha e processamento, bem como na avaliação das RAM notificadas, em Portugal.¹⁰

O SNF, expresso no decreto-lei 176/2006, onde se estabelece o regime jurídico dos medicamentos para uso humano,⁵⁶ tem como objetivos principais manter a segurança da utilização dos medicamentos comercializados e a minimização de riscos associados aos mesmos.^{10,56} O INFARMED, I.P. encarrega-se do acompanhamento, coordenação e da prossecução do SNF.⁵⁶

As NE de RAM em Portugal têm mostrado um quadro positivo de evolução, especialmente nos últimos 3 anos. Do ano 2017 para 2018 registou-se um aumento de 83% das notificações, e do ano 2018 para 2019 um aumento ligeiro de 2.8%, sendo que neste ano o número total de casos de RAM atingiu 10244 (Figura 4). No último relatório de casuística, as RAM graves representavam 54% do total de notificações, sendo que o número total de RAM graves tem aumentado a cada ano que passa.⁵⁷

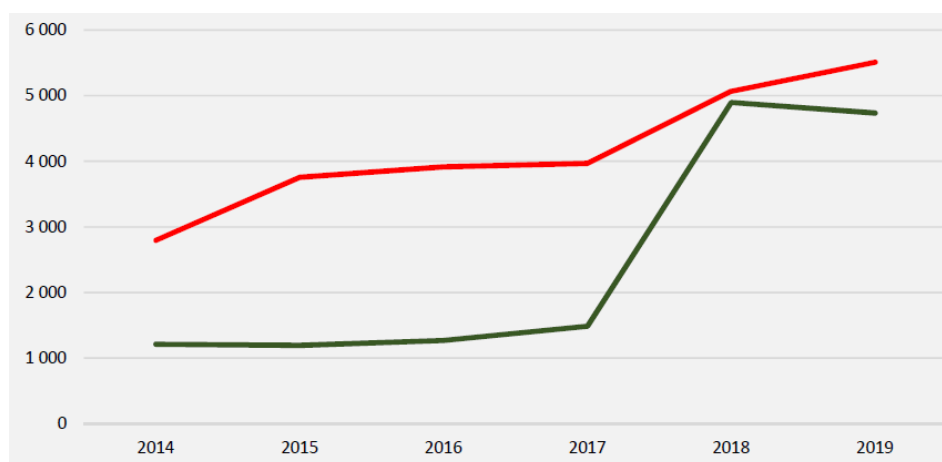


Figura 4: Evolução dos casos notificados de reações adversas graves (vermelho) e não graves (verde), em frequência absoluta, no período de 2014 a 2019.

INFARMED, I.P. – Relatório de Casuística 2019; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2522033/relat%C3%B3rio+de+casu%C3%ADstica+relativo+ao+ano+de+2019/432c673f-74d0-84d0-62a8-11724d7fec7e>

Nos últimos 3 anos, as classes fármaco-terapêuticas em que se observa um número mais elevado de notificação de RAM são: os imunomoduladores (L04), os antineoplásicos (L01) e os antibacterianos de uso sistémico (J01) (Figura 5).

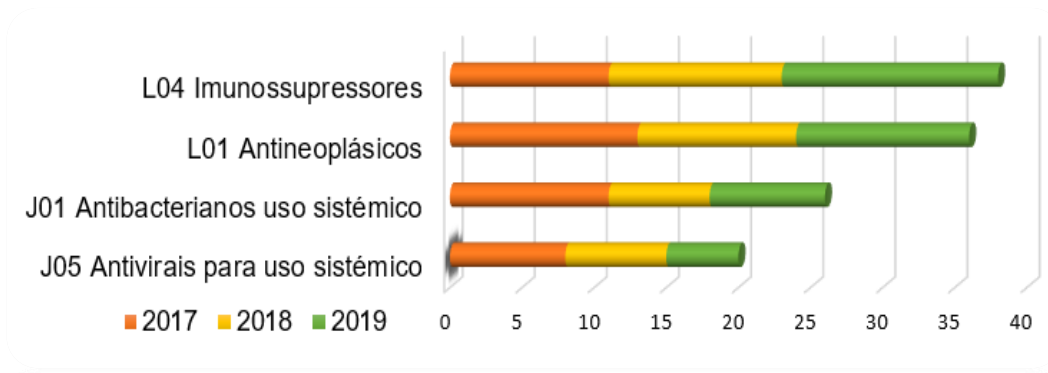


Figura 5: Principais classes fármaco-terapêuticas (por ATC) notificadas por reação adversa em Portugal, nos anos 2017 – 2019, expresso em percentagem relativamente a cada ano representado.

Adaptado de: INFARMED, I.P. – Relatório de Casuística 2017 a 2019.⁵⁷⁻⁵⁹

Os antibacterianos de uso sistémico representaram 11% das notificações de 2017⁵⁹, 18,7% das notificações de 2018⁵⁸ e 17,2% das notificações de 2019⁵⁷, em Portugal.

A classificação por *System Organ Class* (SOC) mais prevalente evidencia as classes “*General disorders and administration site conditions*” (*General*), “*Skin and subcutaneous tissue disorders*” (*Skin*) e “*Gastrointestinal disorders*” (*Gastrointestinal*) (Figura 6).⁵⁷

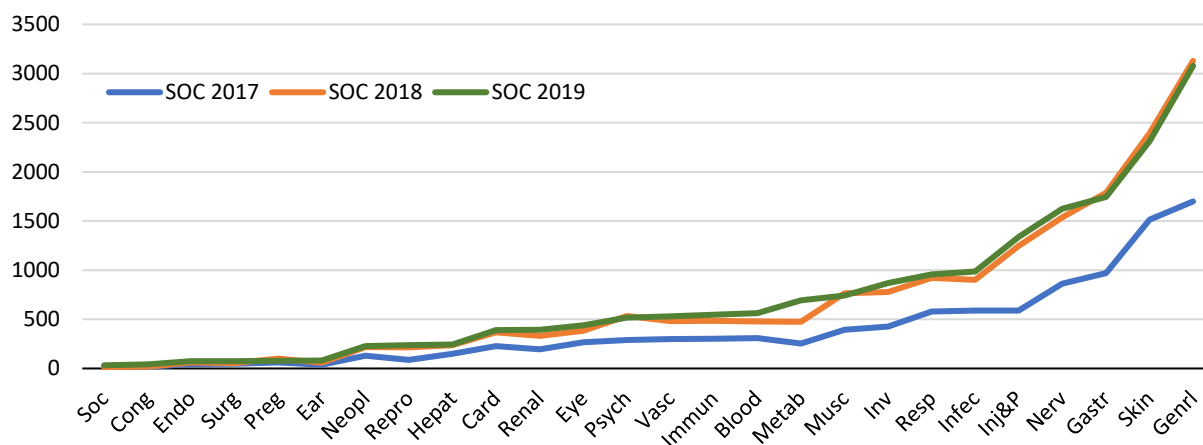


Figura 6: Evolução das notificações de reações adversas por *System Organ Class*, no período de 2017-2019.

Adaptado de INFARMED, I.P. – Relatório de Casuística 2019; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2522033/relat%C3%B3rio+de+casu%C3%ADstica+relativo+ao+ano+de+2019/432c673f-74d0-84d0-62a8-11724d7fec7e>

2.1 Relevância do Estudo

A avaliação contínua da relação risco-benefício assume uma importância inquestionável durante todo ciclo de vida do medicamento. Após concedida a AIM é necessário manter a recolha de informações acerca da eficácia e, claro está, da segurança das substâncias ativas disponíveis para consumo.

A base de dados EV reúne grande quantidade de informação e permite a monitorização e a avaliação dos dados recebidos, constituindo-se de fontes de valor para as entidades reguladoras, para a indústria farmacêutica envolvida e para a população em geral.

No caso específico dos antibióticos, a sua administração está relacionada não só com consequências que se expressam sob a forma de RAM com impacto a nível da morbilidade e da mortalidade, *per si* um problema social, mas também com o aumento da resistência a antibióticos, que se assume uma problemática mundial.

As infeções das VAS contribuem para a prescrição excessiva e por vezes inadequada desta classe fármaco-terapêutica, o que reflete situações de quadros evitáveis da expressão nefasta associada à antibioterapia.

Este é o primeiro estudo que reúne as substâncias ativas do grupo ATC J01 de consumo mais prevalente a nível nacional e analisa o seu perfil de RA suspeitas, através dos dados contidos na plataforma europeia de notificação de suspeitas de RAM.

A principal força do estudo assenta no número considerável notificações de RAM, bem como na heterogenia da amostra, que inclui dados de diferentes países. Por outro lado, inclui dados de populações especiais (crianças, idosos, situações de polimedicação, ou outras condições não incluídas nos ensaios clínicos de pré-comercialização) possibilitando uma análise mais aproximada da população que expressa os efeitos secundários da toma destes medicamentos.

Este tema ocupa assim uma posição de destaque para a comunidade científica, comprovado o seu impacto global.

2.2 Objetivos do Estudo

O objetivo principal do estudo:

- Analisar e caracterizar o perfil das reações adversas dos antibióticos mais consumidos em Portugal, através da análise das notificações da base de dados *Eudravigilance* no período de 2017-2019.

Os objetivos secundários:

- Identificação dos antibióticos com maior consumo em Portugal a nível ambulatorio e hospitalar;
- Caracterização e análise dos dados recolhidos da base dados *EudraVigilance* relativos aos anos 2017 – 2019, em relação às variáveis: ano da notificação, sexo, faixa etária, origem geográfica, notificador, reação(ões) adversa(s) notificada(s), *system organ class* e critérios de gravidade, para os antibióticos identificados como mais consumidos em Portugal.

Estudo descritivo de análise retrospectiva das notificações registadas no período de 01 de janeiro de 2017 até 31 de dezembro de 2019, na base de dados EV. O estudo abrange as notificações de suspeitas de RAM associadas aos 5 antibióticos mais consumidos em Portugal, em ambulatório e em meio hospitalar. Foram considerados os antibióticos em que conste no RCM a indicação para as infeções das VAS.

3.1 Método de pesquisa das substâncias ativas mais consumidas em Portugal

- Em ambulatório:

Os dados das Farmácias Comunitárias, sistema de informação hmR 2020, permite perceber como está distribuída a percentagem de consumos das substâncias ativas em Portugal, na classe dos antibióticos de uso sistémico.

Em complementaridade, a consulta do Sistema de Informação e Monitorização do SNS, permite perceber através da plataforma dinâmica, quais as substâncias ativas que prevalecem nas prescrições médicas. Através da aplicação de filtros: “Ano” selecionando os anos 2017, 2018 e 2019; “Nível 1 – CFT” para “1. Medicamentos anti-infecciosos” e “Nível 2 – CFT” para “1.1. Antibacterianos”, surgem ordenadas as substâncias ativas mais prescritas.

Do resultado obtido da pesquisa foram consideradas para esta análise apenas as 5 substâncias ativas que têm indicação clínica para infeções das VAS, no RCM.

- Em meio hospitalar:

Foram pesquisados os dados relativos ao consumo de antibióticos em meio hospitalar publicados pelo INFARMED, I.P. - *Utilização de Antibióticos em Portugal – Em meio ambulatório e hospitalar 2011-2014*.²⁶

Selecionaram-se as 5 substâncias ativas de maior consumo, que tivessem indicação terapêutica para infeções das VAS, conforme o RCM.

3.2 Método de caracterização e análise das reações adversas aos antibióticos

▪ Extração dos dados da base *EudraVigilance*

Através do “Acesso online a notificações de suspeitas de efeitos secundários - Notificação de reações adversas medicamentosas suspeitas relativas a substâncias”⁵, foram obtidas as notificações de RAM associadas às substâncias ativas selecionadas para o estudo. Extraíram-se os dados a 15 de maio de 2020.

Para a análise foram incluídas as notificações pertencentes ao módulo *EudraVigilance Post-authorisation*, onde se incluem suspeitas de RAM graves e não graves de medicamentos autorizados, não contemplando as suspeitas de RA que advenham de ensaios clínicos e estudos de intervenção.

Os dados foram extraídos em formato csv, e relativamente à informação de cada substância ativa aplicou-se o filtro do ano da notificação de RAM, que incluiu: 2017, 2018 e 2019.

Utilizou-se o programa estatístico R (versão R i386 3.6.2) com o pacote *epiR*⁶⁰ e programa Microsoft Excel (MS Office 2010) para caracterização e análise das variáveis.

▪ Caracterização dos dados obtidos da base *EudraVigilance*

Os dados analisados incluíram informações sociodemográficas do indivíduo que apresentou suspeitas de RAM (sexo, faixa etária, origem geográfica); da(s) substância(s) ativa(s) suspeitas; da(s) RAM suspeita(s); das informações acerca do notificador (fonte, ano de notificação e a classificação do notificador); e critérios de gravidade, associados às notificações de RAM graves (Anexo B). Neste estudo não foram analisados relatórios individuais, mas sim explorada a informação ao nível grupal.

As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. O número total de notificações de RAM extraídos da base EV no período estudado e para as substâncias selecionadas foi o denominador das análises descritivas para os dados gerais. Na análise específica das notificações

das RAM graves, o denominador foi considerado o número total de notificações de RAM graves.

Descreveu-se o padrão de distribuição do número de RAM contempladas nas notificações (valor mínimo e máximo, mediana, média e desvio padrão), em que cada RAM unidade amostral.

▪ **Análise dos dados**

A análise incidiu nas notificações de RAM graves e a unidade de análise foi a notificação, controlando o risco de duplicados definindo o ID como único.

Na análise comparativa entre grupos (sexo e faixa-etária) aplicou-se o teste de qui-quadrado para a diferença nas proporções observadas. Os resultados obtidos foram expressos com base em intervalos de confiança de 95% e quando valor $p < 0.05$ os resultados foram considerados estatisticamente significativos. Neste estudo de proporções foram excluídos os dados que continham informação omissa em relação à variável em análise.

Para as associações que se mostraram significativas, realizaram-se comparações múltiplas, aplicando a correção de *Bonferroni* (valor p_{bonf}) e obtendo-se a estatística de teste (χ^2) com a correção de continuidade de Yates.

Por forma a evitar múltiplas entradas das mesmas notificações de RAM nos casos em que está atribuído mais do que um critério de gravidade na mesma notificação, foi adotada a sequência de critérios de gravidade, considerada de forma decrescente (Figura 7). Desta forma, a cada notificação de RAM foi atribuído um e um só critério de gravidade.



Figura 7: Diagrama sequencial dos critérios de gravidade considerados nas reações adversas. ^{4,54,70}

Foi realizada a análise de desproporcionalidade através do *Reporting Odds Ratio* (ROR),^{11,49} que permite identificar sinais indicativos de um risco acrescido de determinada reação adversa para determinada substância ativa

quando comparado com as restantes substâncias ativas em estudo (que representaram o todo da amostra) (Tabela 3).⁶¹ A terminologia MedDRA inclui 27 SOC, com vários *preferred terms (PTs)* associados, que representam as RAM (Anexo A). Incluíram-se na análise as 10 RAM mais frequentes, que pertencem às 3 SOC predominantes notificadas na base de dados EV.

Tabela 3: Tabela de contingência 2x2, utilizada no cálculo de *Reporting Odds Ratio* para análise de desproporcionalidade para a combinação “substância ativa X” e “reação adversa Y”. Adaptado.^{11,49}

	Reação adversa Y	Reação adversa não Y	Total
Substância ativa X	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
Substância ativa não X	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
Total	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

O cálculo de ROR assume a seguinte fórmula:^{11,49}

$$ROR = \frac{ad}{bc}$$

‘a’ - Número de reações adversas Y relacionadas com a substância ativa X;

‘b’ - Número de reações adversas não Y relacionadas com a substância ativa X;

‘c’ - Número de reações adversas Y relacionadas com a substância ativa não X;

‘d’ – Número de reações adversas não Y relacionadas com a substância ativa não X.

Adicionou-se uma constante de 0,1 a todos os valores de ROR para evitar desvios nos valores próximos de zero, tal como realizado por Meirson *et al.* (2020)⁶² num estudo de análise semelhante.

Importa esclarecer que esta análise é exploratória na deteção de sinal, não sendo por isso possível quantificar riscos.⁶³

Os resultados que se obtém da análise estatística com aplicação de métodos de desproporcionalidade podem refletir, mas não necessariamente concluem uma relação causal entre substância ativa X e a RA Y, pelo que carecem de uma análise clínica individual, por forma a confirmar a geração de

um sinal de segurança e, caso aplicável, ajuste das medidas regulamentares em conformidade.^{11,49}

Foi ainda estudada a desproporcionalidade dos vários critérios de gravidade para as substâncias ativas em estudo.

4.1 Seleção dos antibióticos mais consumidos em Portugal

- **Em ambulatório:**

Segundo dados das Farmácias Comunitárias (sistema de informação hmR, 2020), nos anos 2018 e 2019, cerca de 55% dos antibióticos mais consumidos em Portugal estavam distribuídos por apenas 5 substâncias ativas: Amoxicilina + Ácido Clavulânico (26%), Azitromicina (13%), Amoxicilina (8%), Ciprofloxacina (4%) e Claritromicina (4%) (Tabela 4).

Tabela 4: Consumos absolutos (em unidades) e relativos (em percentagem) das substâncias ativas (ATC J01) mais consumidas em Portugal, nos anos 2018 e 2019.

	Consumo absoluto 2018 (unidades)	Consumo relativo 2018 (percentagem)	Consumo absoluto 2019 (unidades)	Consumo relativo 2019 (percentagem)
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	2 978 388	26%	2 979 854	26%
Azitromicina	1 508 741	13%	1 528 535	13%
Amoxicilina	875 089	8%	889 915	8%
Ciprofloxacina	449 260	4%	407 532	4%
Claritromicina	428 471	4%	405 193	4%

Fonte: Sistema de informação hmR, 2020

Através da consulta do Sistema de Informação e Monitorização do SNS foram observados os 10 princípios ativos mais prescritos em Portugal nos anos 2017-2019, por denominação comum internacional (DCI), Genérico e de Marca (Figura 8).⁶⁴

No RCM da substância ativa Fosfomicina não está prevista a indicação clínica para infeções das VAS, sendo um antibacteriano direcionado para o tratamento das infeções agudas não complicadas das vias urinárias baixas, não sendo por isso incluído na análise.⁴⁵

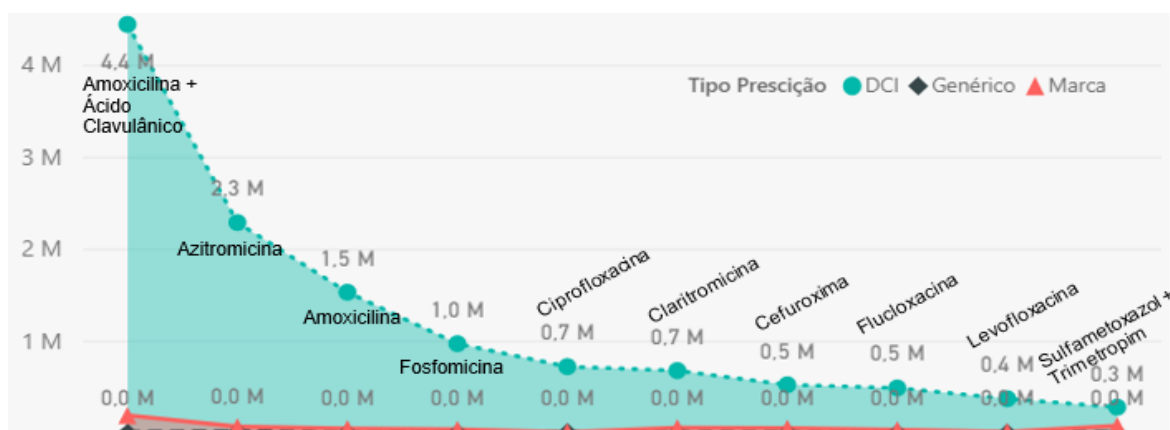


Figura 8: Top 10 dos princípios ativos de antibióticos mais prescritos em ambulatório (por quantidade de embalagens prescritas), em Portugal, no período 2017-2019.

Disponível na plataforma interativa através de: https://bicsp.min-saude.pt/pt/investigacao/Paginas/medicamentoprescritor_publico.aspx?isdlg=1. Adaptado.

▪ Em meio hospitalar:

O relatório mais recente que se encontra publicado pelo INFARMED, I.P. relativo aos consumos de substâncias ativas de antibióticos em meio hospitalar é o relatório *Utilização de Antibióticos em Portugal – Em meio ambulatório e hospitalar 2011-2014*, publicado em 2016.²⁶ Apesar dos últimos dados conhecidos serem do período entre 2011 e 2014, não foram publicados dados posteriores, pelo que foi utilizada esta informação acerca das substâncias ativas de antibacterianos mais administrados em âmbito hospitalar.

Este relatório indica as 10 substâncias ativas mais utilizadas no âmbito hospitalar, apresentadas na Figura 9.²⁶

No contexto do estudo excluíram-se as substâncias Ceftriaxona, Piperacilina + Tazobactam e Meropenem que apesar de estarem no grupo dos 5 antibióticos mais consumidos a nível hospitalar, não têm indicação terapêutica para infeções das VAS, conforme o RCM.⁴⁵

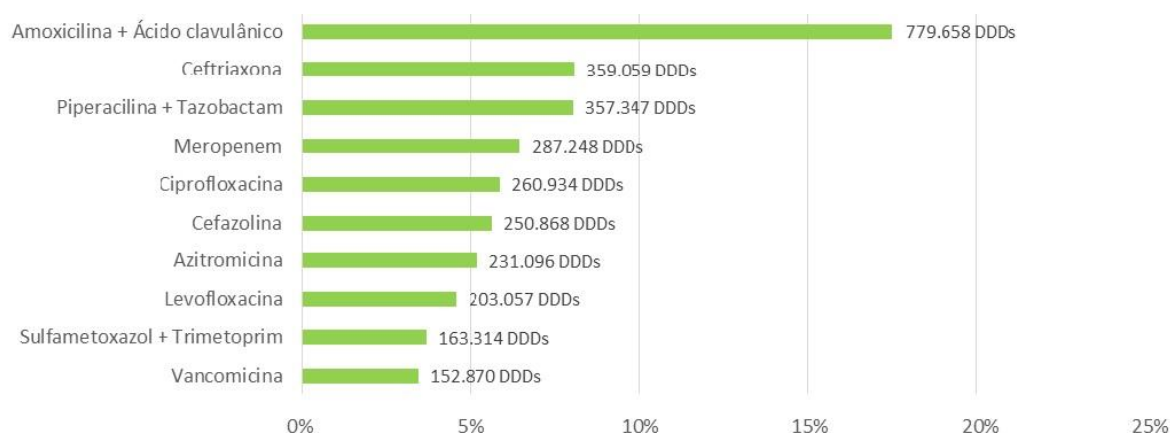


Figura 9: Gráfico representativo dos 10 antibióticos de utilização sistêmica (ATC J01) prescritos e dispensados a utentes do Serviço Nacional de Saúde (SNS) em meio hospitalar entre 2011 e 2014.

Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Antibi%C3%B3ticos+Ambulat%C3%B3rio+Hospitalar+2011-2014/2b049547-7d08-4e06-b9fb-517c34e7b2d2> Adaptado.

A Tabela 5 resume as 5 substâncias ativas mais consumidas (de forma decrescente) em ambulatório e em hospital que compõem a amostra em estudo. A caracterização das substâncias ativas encontra-se no Anexo C.

Tabela 5: Tabela de substâncias ativas mais consumidas (de forma decrescente) em ambulatório e em hospital que compõem a amostra em estudo.

Ambulatório	Hospital
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	Amoxicilina + Ácido Clavulânico
Azitromicina	Ciprofloxacina
Amoxicilina	Cefazolina
Ciprofloxacina	Azitromicina
Claritromicina	Levofloxacina

4.2 Perfil das notificações de reações adversas

Desde 1 de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2019 chegaram à base de dados europeia EV um total de 59022 notificações de RAM suspeitas de estarem relacionadas com as substâncias em estudo, 11,1% das quais associadas a referências de literatura.

Da totalidade dos dados recolhidos, a combinação Amoxicilina + Ácido Clavulânico evidencia uma maior percentagem de notificações (26,3%), seguido da Amoxicilina (20,9%), Levofloxacina (18,5%), Ciprofloxacina (15,8%), Claritromicina (8,9%), Azitromicina (6,9%) e, com menor expressão, a Cefazolina (2,7%).

Na distribuição pelos anos analisados (2017-2019) observa-se que a combinação Amoxicilina + Ácido Clavulânico destaca-se face às restantes substâncias em análise durante todo o período (Anexo D). A Figura 10 evidencia a entrada de notificações de RAM para os antibióticos selecionados.

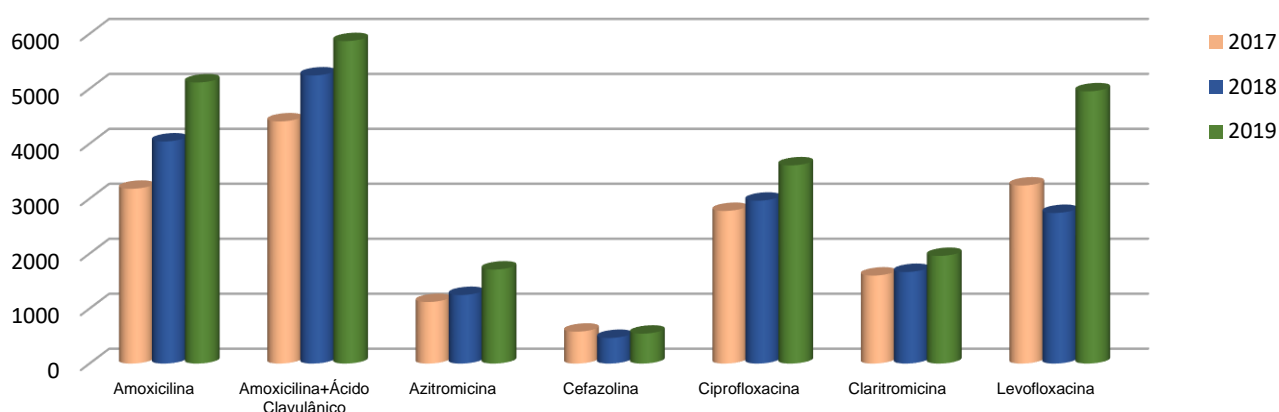


Figura 10: Gráfico de barras do número total de notificações de reações adversas que deram entrada na base de dados *EudraVigilance*, para as substâncias ativas em estudo, por ano de notificação.

4.2.1 Caracterização das Reações Adversas Graves notificadas

As notificações de RAM graves predominam para todos os antibióticos estudados, com 37982 entradas (64,4% do total) (Anexo E).

Verifica-se maior discrepância de notificações de RAM graves *versus* não graves no caso da Cefazolina (75,9%) e da Levofloxacina (77,9%) (Figura 11).

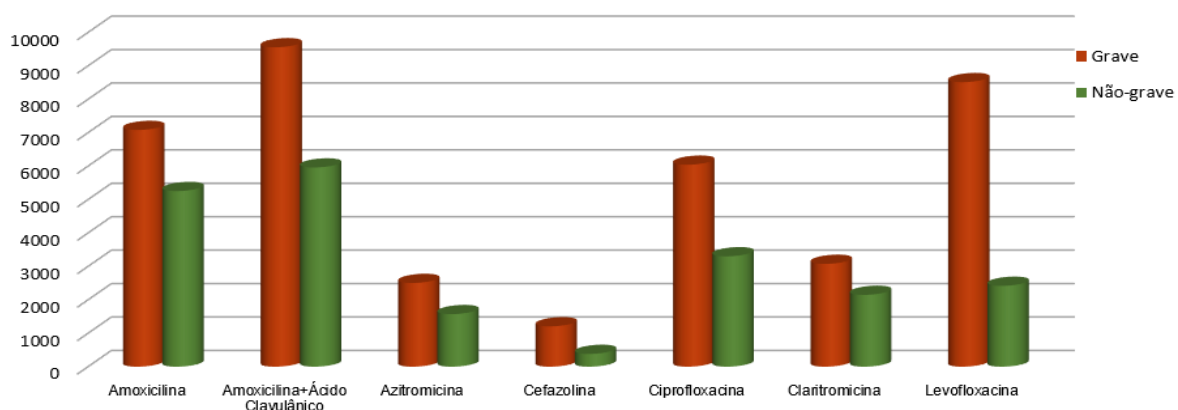


Figura 11: Gráfico de barras do número total de notificações de reações adversas (graves e não graves) que se encontram registadas na base de dados *EudraVigilance*, para as substâncias ativas em estudo, no período de 2017-2019.

As notificações de RAM graves incluíram um total de 165408 RAM, com uma amplitude de 1 a 63 RAM e uma média que vai de 2,6 RAM (Amoxicilina) a 4,4 RAM na (Ciprofloxacina) por notificação. Representam cerca de 72,6% de todas as RAM notificadas (Anexo F).

▪ Natureza das notificações

Das notificações que cumprem critérios de gravidade, um total de 5845 (15,4% das notificações graves) são provenientes de publicações em literatura.

▪ Origem geográfica dos dados

Cerca de 50,8% das notificações de RAM graves têm origem em países pertencentes ao EEE. A proporção de notificação provenientes de países do EEE variaram de 3,5% (Cefazolina) até 28,9% (Amoxicilina + Ácido Clavulânico).

Já no caso dos países notificadores que não pertencem ao EEE (com cerca de 49,2% das notificações graves), a distribuição das notificações pelas substâncias ativas diverge de 2,8% (Cefazolina) até 31,7% (Levofloxacina). Para este grupo geográfico em específico há a registar que a representatividade das notificações não graves não ultrapassa os 2% do total das suas notificações (Anexo E).

▪ Notificador das RAM

Os profissionais de saúde (PS) são a classe de notificadores mais prevalente, independentemente da substância ativa em questão ou do ano, contribuindo com cerca de 81,6% das notificações de RAM que chegaram à base de dados, e representando cerca de 87,8% das notificações de RAM graves.

▪ Caraterização demográfica

Verificam-se 19824 (52,2%) notificações para o sexo feminino e 15695 (41,3%) relacionadas com o sexo masculino. Em cerca de 6,5% das notificações estava omissa esta informação.

O sexo masculino predomina no número notificações associadas a indivíduos desde os 0 meses aos 11 anos, verificando-se uma inversão nessa tendência nas restantes faixas etárias (Figura 12).

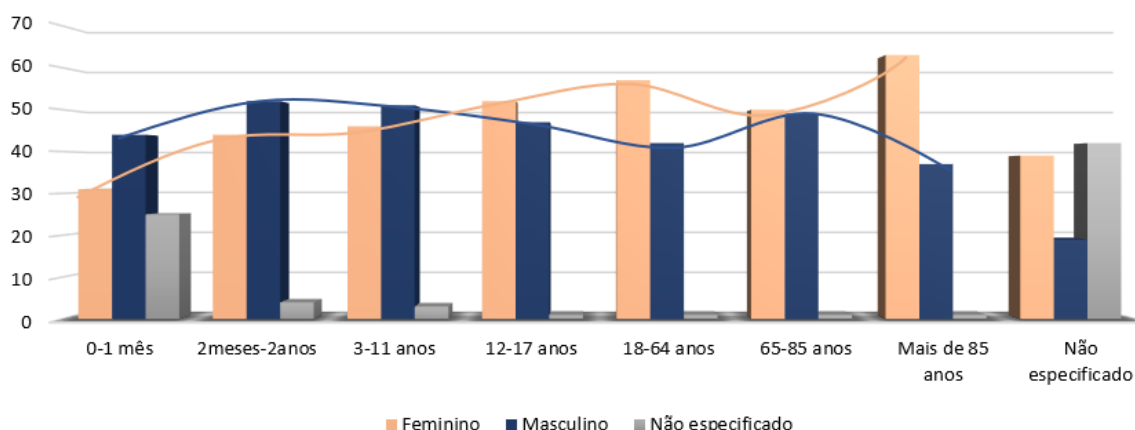


Figura 12: Gráfico de barras da percentagem de notificações de reações adversas graves que chegaram à base de dados, para cada faixa etária, tendo em conta o sexo.

O maior número de notificações para todas as substâncias ativas decorre na faixa etária dos 18-64 anos, com uma amplitude que vai de 3,5% (Cefazolina) a 25,4% (Amoxicilina + Ácido Clavulânico).

Um total de 3182 notificações envolvem indivíduos com idade inferior a 18 anos, exprimindo cerca de 8,4% das notificações de RAM graves, que se dividem maioritariamente pela associação Amoxicilina + Ácido Clavulânico, Azitromicina e Amoxicilina, predominando na faixa dos 3-11 anos.

Por outro lado, para indivíduos a partir dos 65 anos estão registadas 11846 notificações, cerca de 31,2% do total das notificações de RAM graves, com predomínio para as substâncias ativas Levofloxacina (28,0%) e Amoxicilina + Ácido Clavulânico (23,3%) para estas faixas etárias.

No que toca a dados omissos em relação à faixa etária, é possível verificar que atingem cerca de 13% nas notificações que deram entrada na base de dados.

▪ **System Organ Class**

Para as RAM graves que chegaram à base de dados, verifica-se que mais de 50% dos *PTs* distribuem-se nas seguintes SOC: *Skin* (15,9%), *General* (12,0%), *Gastrointestinal* (9,8%), *Nervous system disorders (Nervous)* (7,9%), *Musculoskeletal and connective tissues disorders (Musculoskeletal)* (6,1%) (Figura 13).

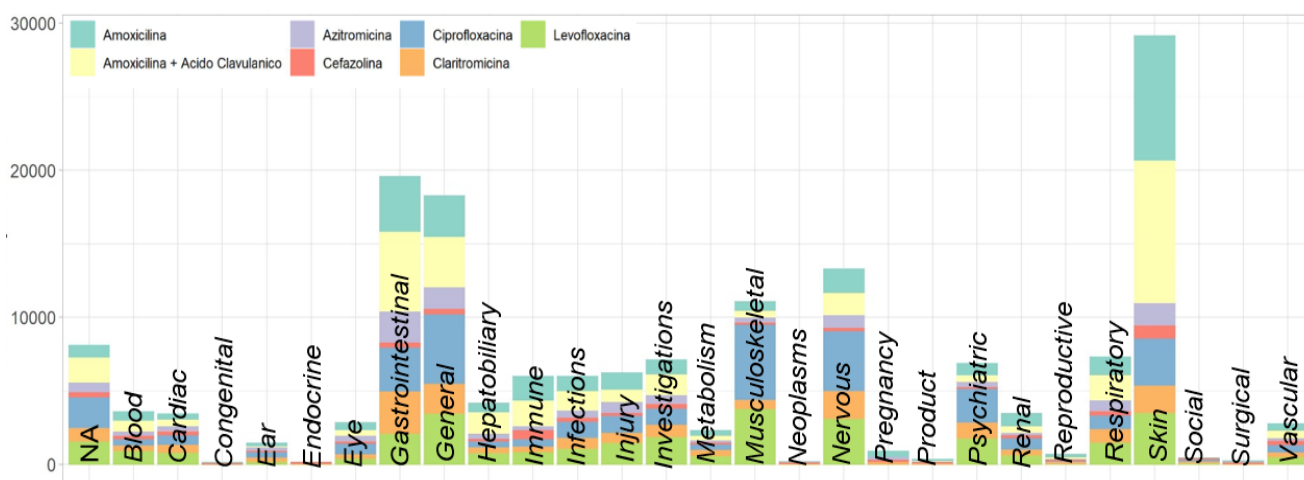


Figura 13: Gráfico de barras da totalidade de reações adversas graves, distribuídas pelos diferentes *System Organ Class*, para cada substância em estudo.

A prevalência das diferentes SOC em relação ao sexo são apresentados no Anexo G. Verifica-se uma diferença estatisticamente significativa entre os sexos e as SOC (χ^2 (26) = 1175,7; valor $p < 0.001$), nomeadamente em 11 classes. Entre as SOC mais frequentes, verifica-se efeito significativo na classe *Gastrointestinal* (χ^2 (1) = 123,85; valor $p_{\text{bonf}} < 0,001$) e *Skin* (χ^2 (1) = 14,243; valor $p_{\text{bonf}} = 0,004$).

Observou-se que a associação entre a faixa etária e a SOC é significativa ($\chi^2 (156) = 5607,1$; valor $p < 0,001$). Para as SOC mais prevalentes procedeu-se a análises adicionais (comparações múltiplas) para estudar diferenças significativas nas faixas etárias. As RAM que se incluem na classe *Gastrointestinal* registam diferenças estatisticamente significativas, com predomínio na faixa etária dos 65-85 anos ($\chi^2 (1) = 12,456$; valor $p_{\text{bonf}} = 0,0029$), representando 26% do total de RAM graves para esta classe. A classe *General* mostra diferenças estatisticamente significativas em relação à faixa etária, predominando na faixa etária dos 18-64 anos ($\chi^2 (1) = 10,264$; valor $p_{\text{bonf}} = 0,009$), atingindo 60,4% das notificações. Para a classe *Skin*, predominam igualmente as RAM na faixa etária dos 18-64 ($\chi^2 (1) = 52,377$; valor $p_{\text{bonf}} < 0,001$) representando 56,6% (Anexo H).

▪ **Avaliação da desproporcionalidade das reações adversas graves mais prevalentes**

As frequências de RAM graves foram comparadas diretamente utilizando a análise de ROR, as estimativas detalhadas encontram-se no Anexo I. Para facilitar a análise e interpretação dos dados, o ROR de cada RAM grave foi comparado através aumento ou diminuição numa escala logarítmica. Na Figura 14 estão representados os SOC que evidenciaram maior percentagem de RAM graves associados (proporção das RAM no topo de cada barra).

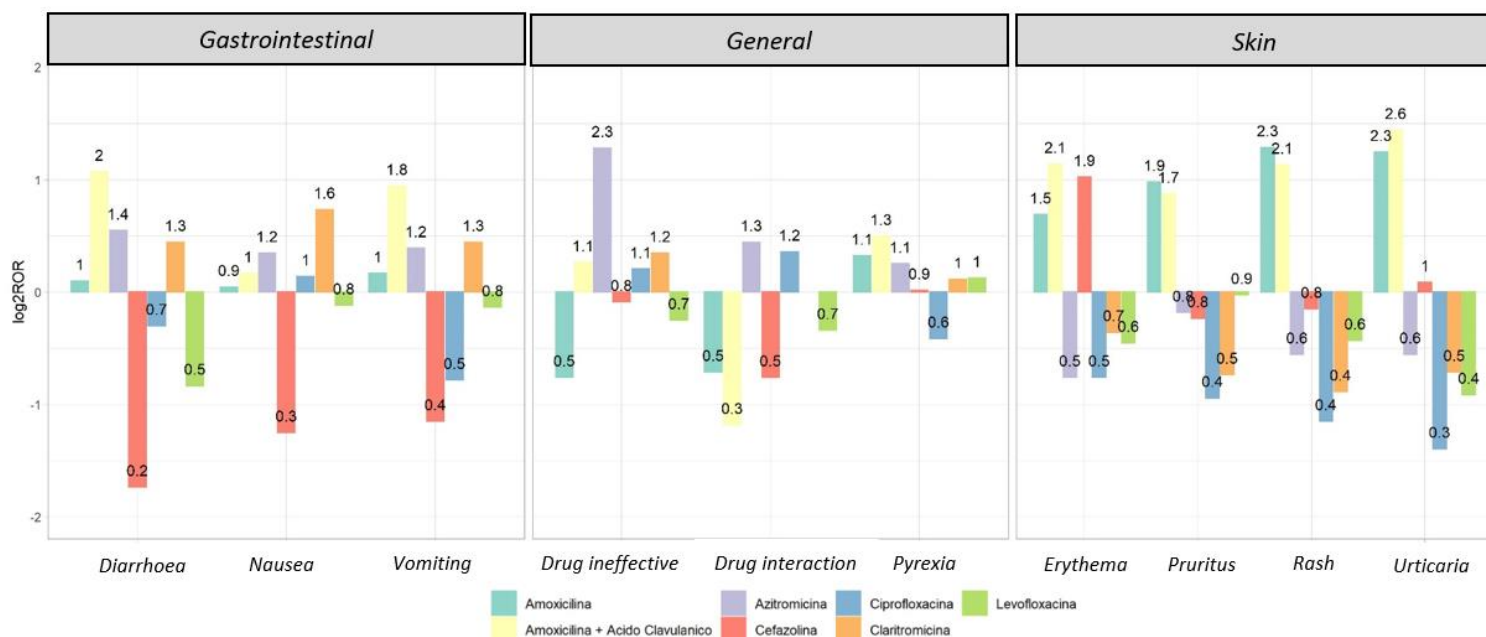


Figura 14: Gráficos de comparação de reações adversas graves entre as substâncias ativas em estudo, distribuídas pelas *System Organ Class* mais frequentes.

O ROR das RAM pertencentes às classe *Gastrointestinal*, incluindo *diarrhoea* (ROR = 2; 95% IC; 1,81-2,21) e *vomiting* (ROR = 1,82; 95% IC; 1,63-2,04) e à classe *Skin* nomeadamente , *urticaria* (ROR = 2,61; 95% IC; 2,38-2,86) e *erythema* (ROR = 2,1; 95% IC; 1,87-2,37) são desproporcionalmente superiores para a combinação Amoxicilina + Ácido Clavulânico.

No caso da Amoxicilina reações como *pruritus* (ROR = 1,87; 95% IC; 1,69-2,07) e *rash* (ROR = 2,34; 95% IC; 2,17-2,52) são desproporcionalmente maiores em comparação com as restantes substâncias ativas.

Reações adversas como *nausea* (ROR = 1,56; 95% IC; 1,35-1,82) e *drug interaction* (ROR = 4,43; 95% IC; 3,86-5,09) foi desproporcionalmente superiores para a substância Claritromicina.

A Azitromicina destacou-se desproporcionalmente para a reação adversa *drug ineffective* (ROR = 2,33; 95% IC; 2,01-2,71). A proporção de cada RAM para cada substância ativa é apresentada no topo das barras (Figura 14).

- **Avaliação da desproporcionalidade das reações adversas em relação aos critérios de gravidade**

Na presença de critérios de gravidade, “Outra causa clinicamente relevante” mostrou-se o resultado mais prevalente com 18382 notificações (48,4%) seguido por “Causa ou prolongamento hospitalar” (36,2%). Situações relacionadas com “Risco de vida” surgiram notificadas em 7,4% dos casos, e a “Morte” foi o resultado para 4,5% das notificações. Desfechos que resultaram em “Incapacidade permanente ou persistente” estão presentes em cerca de 3,4% e as “Anomalias congénitas” em 0,1% das observações.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres (valor $p < 0,001$) relativamente aos critérios “Morte” e “Causa ou prolongamento hospitalar” (predominando no sexo masculino), bem como a “Outras causas clinicamente relevantes” (mais prevalente no sexo feminino) (Anexo J).

As RAM que motivaram ou prolongaram internamento hospitalar foram predominantes nas faixas etárias dos 65-85 anos (45%) e idades superiores a 85 anos (54%). Situações que conduziram a “Outras causas clinicamente relevantes” foram o critério de gravidade mais prevalente para as restantes faixas etárias. A morte teve maior expressão nas faixas etárias adultas, com 45% das notificações dos 18-64 anos e 32% dos 65-85 anos (Anexo K).

A substância ativa Levofloxacina evidencia uma desproporcionalidade significativa para o critério “Morte” (ROR = 2,09; 95% IC; 1,89-2,31) e “Causa ou prolongamento hospitalar” (ROR = 1,12; 95% IC; 1,06-1,17) em relação às restantes substâncias em estudo (Figura 15). O critério “Outras causas clinicamente relevantes” registou desproporcionalidade estatisticamente significativa para as substância Amoxicilina (ROR = 1,38; 95% IC; 1,31-1,46). A substância ativa Cefazolina destacou-se para situações de “Risco de vida” (ROR = 5,24; 95% IC; 4,59 – 5,98) e a Ciprofloxacina verificou desproporcionalidade estatisticamente significativa para o critério “Incapacidade significativa/persistente” em relação à amostra em estudo (Anexo L). A proporção do critério de gravidade para cada substância ativa é apresentada no topo das barras (Figura 15).

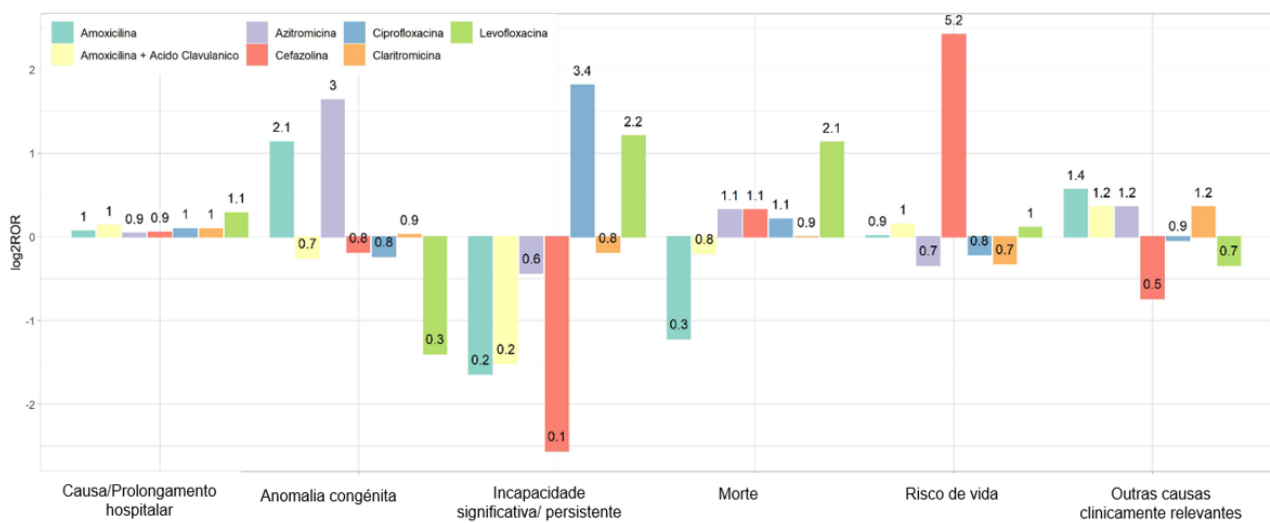


Figura 15: Gráfico de barras da comparação dos critérios de gravidade das reações adversas nas diferentes substâncias ativas em estudo.

O consumo de antibióticos de uso sistémico (ATC J01) em Portugal (17,9 DHD) apresenta-se ligeiramente abaixo do consumo da UE/EEE (18,0 DHD), nos dados referentes a 2019.²⁸ Os dados nacionais verificados neste estudo indicam que as substâncias ativas Amoxicilina e a combinação Amoxicilina + Ácido Clavulânico (J01C) bem como as substâncias ativas Azitromicina e Claritromicina (J01F) integram os grupos fármaco-terapêuticos mais prescritos em território nacional, no consumo ambulatorio. São, efetivamente, as classes dos beta-lactâmicos/penicilinas (9,1DHD) e dos macrólidos, lincosaminas e estreptograminas (3,1 DHD) que se revelaram aumentadas em relação à média de consumo da UE/EEE (8,0 DHD e 2,8 DHD, respetivamente). O aumento que se tem vindo a verificar nos últimos anos, contraria a tendência global,²⁸ o que pode ser um indicador da necessidade de intensificar os planos nacionais implementados, passando pelo controlo e gestão de infeção, vigilância de consumo de antibióticos e/ou pela vigilância epidemiológica das resistências aos antimicrobianos.^{16,28}

No âmbito do consumo hospitalar, todas as classes de antibióticos encontram-se abaixo da média da EU/EEE, e o consumo em território nacional tem vindo a diminuir gradualmente.¹⁸

Para além da expressão que desenvolvem ao nível da resistência antimicrobiana, os antibióticos de uso sistémico destacam-se pelo forte impacto no número de notificações de RAM.^{6,22,42,50,65} São, juntamente com as vacinas, o grupo que mais expressa RAM na Europa, na Ásia e na América Latina.⁶⁵

Verificou-se um aumento de cerca de 41% no número de notificações de RAM que chegaram à base de dados EV, para as substâncias ativas incluídas no estudo, no período de 2017 – 2019. No caso das notificações de RAM graves, observou-se no ano de 2018 uma diminuição face ao ano precedente, aumentando em 2019 cerca de 16% em relação a 2017.

A tendência crescente na notificação de RAM tem sido verificada em estudos nacionais e internacionais.^{22,43,50,66} Em Portugal, os dados publicados pelo INFARMED, I.P. revelam um crescimento progressivo nos anos de 2017 (+5,2%), 2018 (+83%) e 2019 (+2,8%) no número de notificações de RAM.⁵⁷

Os PS constituíram o principal notificador de RAM neste estudo, como já tem vindo a ser constatado em estudos anteriores^{22,42,43,65}, contribuindo com cerca de 81,6% das notificações. Apesar dos dados públicos disponíveis na EV apenas permitirem dividir o notificador em PS e não-PS, os resultados vão de encontro a outras publicações que evidenciam a prevalência dos registos por parte da comunidade médica^{50,57,65}

A literacia dos PS e da população em geral para a relevância da notificação de RAM, bem como o delineamento ou reforço de requisitos legais perante detentores de AIM e das autoridades reguladoras da vigilância da segurança dos medicamentos podem ter influência nos dados recebidos.^{22,43,50,66}

Ainda assim, uma revisão sistemática publicada em 2016 que apresenta resultados de estudos europeus e da América do Norte, aponta para um comprometimento de PS ainda reduzido, mesmo quando está implementado um sistema de notificação eficiente.⁶⁵

Por parte dos não-PS registou-se uma taxa de notificação de RAM de cerca de 18,4%, o que supera a taxa de 5 – 12% verificada em outros estudos que incluíam maior variedade de substâncias ativas.^{22,50,57} Esta classe de notificador, na qual se incluem os doentes, têm vindo a aumentar as notificações em vários países europeus.⁵⁰

Dubrall *et al* (2018)⁵⁰ apontam uma distinção entre as substâncias ativas que são notificadas mais frequentemente entre os dois grupos de notificadores.⁵⁰ As RAM que chegam através de PS constituem geralmente, diagnósticos mais específicos e achados laboratoriais, ao passo que as RAM dos não-PS se sustentam em eventos mais subjetivos ou que de alguma forma condicionem a sua qualidade de vida.⁵⁰

Da análise do perfil geral de notificações recebidas, em 64,4% estão atribuídos critérios de gravidade. Este resultado vai ao encontro da proporção de notificações de RAM graves (cerca de 66,9%) que incluíram o estudo de Dubrall *et al.* (2018)⁵⁰, com registos de uma base de dados alemã. Os autores interpretam que este resultado possa ter grande influência do contributo da indústria, assente em requisitos legais de notificação.⁵⁰

A própria classificação de “reação adversa grave a medicamentos” que assenta numa definição regulamentar (como resultar em morte, requerer internamento hospitalar ou o seu prolongamento, etc) pode diferir dos critérios

clínicos⁵⁰ e assim influenciar a proporção de notificações de RAM graves que se registam noutros estudos.^{50,67}

Em relação à origem geográfica das notificações de RAM graves, é observado um equilíbrio entre os dados submetidos por países do EEE (50,8%) e pelos países que não pertencem ao EEE (49,2%). Em relação ao EEE há um balanço equitativo na notificação de RAM graves (48,2%) e não graves (51,8%), já as notificações que chegam de fora do EEE são em 98,4% das vezes referentes a RAM graves. Esta discrepância encontrada pode ser reflexo da obrigatoriedade da notificação por parte dos detentores de AIM de todas as RAM graves que ocorrem fora do EEE e todas as RAM graves e não-graves dentro do EEE.^{9,66}

Os dados obtidos para a distribuição de notificações por sexo (Feminino – 48,1%; Masculino – 46,1%), foram concordantes com os resultados publicados por Blake *et al* (2014)⁶⁶. O padrão registado no sistema de farmacovigilância português nos últimos três anos verificou maior discrepância entre os sexos (Feminino – 56,2%; Masculino – 36,5%).^{57–59} A prevalência do sexo feminino nas várias faixas etárias de adultos é verificada e surge mencionada em vários estudos de notificações de RAM.^{22,42,50,67,68} A predominância do sexo masculino referida no estudo de Iftikhar *et al* (2018)⁶ pode ser explicada pelo facto da amostra incluída incidir em doentes hospitalizados, que tal como se verificou no presente estudo constitui um critério de gravidade de predomínio significativo para o sexo masculino (39,8%).

À semelhança dos resultados obtidos são vários os estudos que registam a existência de um predomínio de RAM no sexo masculino até à idade dos 11 - 15 anos.^{22,43,50,66} Gomes *et al* (2020)²² indicam que este facto pode dever-se hipoteticamente à incidência de determinadas doenças e quadros de infeção que prevalecem no sexo masculino, ou, em alternativa, poderá ter a influência de fatores hormonais.²² Blake *et al* (2014)⁶⁶ colocam a hipótese das diferenças no uso de substâncias ativas entre os sexos.⁶⁶ São portanto necessários mais estudos para confirmar a causa subjacente a este padrão.^{22,66}

A gravidade das RAM diferiu de forma estatisticamente significativa entre sexos (valor $p < 0,001$), com 52,2% as notificações para o sexo feminino. As diferenças ao nível de farmacocinética ou, em alternativa, o número de consultas

mais elevado para indivíduos do sexo feminino, com consequente maior recurso a medicação, podem ser fatores justificativos para estes resultados.⁵⁰

Foram registadas diferenças significativas ao nível das faixas etárias para a notificação de RAM graves, tal como observado em estudos anteriores.^{22,43,66}

Da totalidade das notificações analisadas neste estudo, 10% dos indivíduos que sofreram RAM apresentam idade inferior a 18 anos, o que se mostra reproduzível com os resultados de um estudo descritivo, publicado em 2014, que incluiu dados da base de dados EV, onde 11,2% das RAM pertenciam a doentes pediátricos.⁶⁶ O estudo nacional de Gomes *et al* (2020)²², que se baseou numa população pediátrica com notificações registadas no sistema de farmacovigilância português, representou 9,7% do total de RAM recebidas.²²

Quando a análise é detalhada para as RAM graves, a representação da população com menos de 18 anos desce para os 8,4%, o que em outros estudos revela uma prevalência de 2-68%, de acordo com uma recente revisão de literatura.⁶⁵

Para as faixas etárias com idades superiores a 65 anos registaram-se 30% das notificações totais. Trata-se de um subgrupo “especial” pois, segundo a ICH, diferem dos adultos ao nível das comorbilidades, maior risco de interação medicamentosa e da própria farmacocinética, o que aumenta a vulnerabilidade para desenvolver RAM.⁴⁴

Na base de dados EV a condicionante da divisão deste subgrupo em apenas duas faixas etárias (65 – 85 anos e mais de 85 anos) não permite verificar essa tendência. Porém, segundo Davies *et al* (2015)⁴⁴, há evidência de que as RAM são tão mais comuns quanto mais avançada a idade,^{6,44,50} visto poder ser alterada a resposta aos medicamentos, devido à resposta homeostática reduzida em diferentes sistemas de órgãos (como a função hepática e/ou renal).^{44,50} Será expectável que as taxas de RAM venham a aumentar, acompanhando a tendência da esperança média de vida.⁶⁷

A omissão da idade refletiu-se em cerca de 13% das notificações totais, sendo inferior a resultados publicados anteriormente, que indicam poder ser superior a 20%.^{57,66}

Observou-se que ao nível das SOC mais prevalentes as notificações de RAM graves distribuíam-se pelas classes *Skin* (15,1%), *General* (11,4%), *Gastrointestinal* (9,3%), *Nervous* (7,5%) e *Musculoskeletal* (5,8%), como se

observou em outros estudos.^{6,22,42,43,66,67} Verificou-se similaridade com as RAM totais que deram entrada em 2019, no sistema de farmacovigilância português.⁵⁷

As ligeiras divergências que surgem relacionadas com as classes de sistemas de órgãos mais afetadas vêm de encontro à diversidade de populações (pediátrica, adolescentes, idosos) que tendencialmente faz variar a expressividade de uma determinada SOC, bem como a dimensão da amostra e a seleção de substâncias ativas que entram em análise.^{22,42,43,65,66}

Registam-se diferenças significativas ao nível do sexo, que em relação às SOC mais prevalentes evidenciam um predomínio de *Gastrointestinal* e *Skin* para o sexo feminino.

As faixas etárias também mostram diferenças estatisticamente significativas entre si. A população pediátrica parece ter associados mais RAM estatisticamente significativos ao nível da classe *Skin*.

No caso da população idosa, para além de *Skin*, também a classe *Gastrointestinal* se mostra preponderante muito provavelmente devido a fatores fisiológicos e ao nível da farmacocinética que caracteriza este grupo. No caso dos antibióticos a supressão da flora intestinal acaba por favorecer o aparecimento de agentes patogénicos.⁶

Reações mais prevalentes como *diarrhoea*, *skin*, *rash*, *pruritus* e *urticaria*, que foram identificadas neste estudo surgem também mencionadas no estudo de Dubrall *et al* (2018)⁵⁰, relacionadas com antibioterapia de uso sistémico. Por outro lado, um estudo realizado com dados da EV⁶⁶ encontrou *nausea*, *dyspnoea* e *pyrexia* como frequentes para a população adulta, enquanto que nos doentes pediátricos predominam RAM como *pyrexia*, *vomiting* e *convulsion*.⁶⁶

A Amoxicilina + Ácido Clavulânico apresentou maior risco para as RAM gastrointestinais frequentes, onde a *diarrhoea* se destacou, tal como tinha observado Salvo *et al* (2007)⁶⁹ no estudo de desproporcionalidade com a substância Amoxicilina. Segundo este autor, as diferenças encontradas entre estas duas penicilinas pode ser explicada pela resistência às β -lactamases uma vez que o clavulato, ainda que não desempenhe uma atividade antibiótica significativa, atua na inativação das β -lactamases evitando assim a degradação da penicilina.⁶⁹ Verificou-se o risco aumentado das RAM da classe *Skin* para estas duas substâncias ativas, que segundo Salvo *et al.*(2007)⁶⁹ não aparentam ser desproporcionalmente significativas entre si.

Reações adversas de *drug ineffective* e *drug interaction* revelaram-se significativas na análise e surgem também referenciados por Blake *et al.* (2014)⁶⁶, que acrescenta poderem estar relacionadas com erros de dosagem, indicação não adequada ou ineficácia em determinadas subpopulações.⁶⁶

As diferenças estatisticamente significativas ao nível do sexo revelaram que o critério “Morte” (valor $p < 0,001$) e “Causa/ prolongamento hospitalar (valor $p < 0,001$) predominam na população masculina; e o critério “Outra causa clinicamente relevante” (valor $p < 0,001$) prevalece no sexo feminino.

A “Morte” com maior prevalência no sexo masculino foi observada em estudos anteriores.^{22,68} Os desfechos fatais evidenciam diferenças estatisticamente significativas para todas as idades, com exceção de indivíduos no primeiro mês de vida, predominando para a faixa etária dos 18-64 anos (49,6%).

A “Morte” foi critério de gravidade em 4,5% das notificações de RAM graves, resultado ligeiramente inferior ao estudo de Dubrall *et al* (2018)⁵⁰ que envolveu substâncias ativas de grupos diferentes. Por outro lado, as notificações que resultaram em morte no estudo português de Marques *et al* (2013)⁴² não ultrapassaram os 2% em que a maioria das substâncias em estudo eram antibióticos (22%), coincidindo também com os achados de Guerra *et al* (2015)^{42,43}.

Episódios de RAM que estiveram na origem de “Causa ou prolongamento hospitalar” refletiram-se em 36,2% dos casos, o que se mostra ligeiramente superior ao encontrado por outros autores (31 – 34,8%).^{42,43}

A análise de um estudo de revisão publicado em 2015, verificou que as admissões hospitalares por vários motivos atingem cerca de 23,6% e são normalmente atribuídas a doentes com mais de 70 anos; por outro lado um estudo italiano apontou que doentes com mais de 65 anos refletiram 5,8% das admissões hospitalares. Os autores confirmam que muitos estudos contêm número reduzido de participantes,⁴⁴ o que poderá indicar uma subnotificação considerável em âmbito hospitalar, visto os critérios de gravidade encontrados em estudos mais recentes não descenderem abaixo dos 31%. Mas são, no entanto, as “Outras causas clinicamente relevantes” que prevalecem com 18382 notificações (48,4%).

5.1 Limitações do Estudo

Para a identificação das substâncias ativas a incluir na análise, nomeadamente em meio hospitalar, foi encontrada a limitação do acesso às bases de dados de consumo, o que levou a que a seleção destas substâncias ativas se baseasse nos resultados de consumo publicados pelo INFARMED, I.P. relativos a anos anteriores.

Os indicadores de consumo não podem, por si só, refletir a adequabilidade do uso de antimicrobianos em ambulatório, a menos que sejam combinados com dados clínicos. No caso específico deste estudo há a considerar a ambiguidade relacionada com as várias indicações que se apresentam para uma mesma substância ativa, o que pode levar a sobrevalorização do uso de determinada substância ativa com relação à clínica de infeção das VAS.

A principal limitação subjacente a este tipo de estudo é a subnotificação de RAM.^{42,50} Por outro lado, não se conhece a imputação de causalidade das RAM, pelo que qualquer resultado se assume sensível neste aspeto.

A própria base de dados EV não permite ter acesso a algumas informações individualizadas, condicionando a uma análise de grupo e já padronizada à estruturação da própria base de dados. Verificou-se, como exemplo, no caso da estratificação predefinida das faixas etárias e da dicotomização das variáveis “notificador” e “origem da notificação”.

Outra limitação inerente que advém do facto de se tratar de um estudo retrospectivo são os dados omissos, quer nos relatórios individuais de segurança como nas referências de literatura, que revelam ter expressão valorizável, o que prejudica também o resultado da análise.⁵⁰

5.2 Perspetivas futuras

Numa perspetiva de perceber o impacto associado a prescrições indevidas, e desta forma implementar estratégias de mitigação, seria importante o estabelecimento de bases de dados que associassem a clínica à(s) substância(s) prescrita(s). Desta forma seria possível o conhecimento das infeções predominantes e resistências bacterianas locais com mais detalhe,

como também diminuiria a incidência de RAM para os indivíduos aos quais não se prevê benefício terapêutico.

É expectável um crescimento do número de notificações de RAM ao longo dos anos, resultado do aumento da literacia no âmbito da farmacovigilância. A base de dados EV é uma excelente ferramenta de investigação que poderá ser constantemente melhorada e enriquecida, para que os seus dados transmitam com fiabilidade algumas respostas ao nível da segurança do medicamento. Neste aspeto dever-se-á atuar ao nível dos métodos de validação de dados, identificação de falsos sinais, enviesamento de resultados por subnotificação ou até duplicação de informações. São necessários mais estudos para definir e validar os métodos estatísticos que deverão ser utilizados.

A pandemia COVID-19 provocou a redução no consumo geral de antibióticos na comunidade, segundo estudos recentes.²⁸ Os constrangimentos associados ao controlo da pandemia contribuíram para uma diminuição significativa de consultas médicas e, por consequência, a diminuição na prescrição inadequada para infeções das VAS, principalmente de origem viral.²⁸ Importa perceber de que forma estes factos contribuem para um decréscimo da expressão de RAM, já que em Portugal, o consumo ambulatorio de antimicrobianos de janeiro a agosto de 2020 diminuiu 21% em comparação homólogo de 2019.²⁸

Portugal mantém índices de consumo de antibióticos elevados em comparação com a UE/EEE (2019) em relação a alguns grupos farmacológicos. Em consumo ambulatorio destacam-se as penicilinas/beta-lactâmicos, macrólidos, lincosaminas e estreptograminas que estão acima dos valores médios da EU/EEE. Em âmbito hospitalar os consumos médios encontram-se abaixo dos valores estimados globalmente, com os macrólidos, lincosaminas e estreptograminas a igualar a média da UE/EEE.

Neste estudo, as RAM que surgem notificadas na base de dados EV para as substâncias ativas selecionadas no período definido, apresentam diferenças estatisticamente significativas ao nível da idade e do sexo, predominando para o sexo feminino e a faixa etária dos adultos.

As notificações analisadas provêm substancialmente por parte da classe dos profissionais de saúde e dos países pertencentes à UE/EEE.

Predominam as notificações de RAM graves, destacando as classes de sistemas de órgãos *Skin and subcutaneous tissue disorders*, *General disorders and administration site conditions* e *Gastrointestinal disorders*.

Os critérios de gravidade mais significativos que resultam das RAM destes antibióticos incluem “Morte”, “Causa ou prolongamento hospitalar” e “Outras causas clinicamente relevantes”, que revelaram desproporcionalidade estatisticamente significativa nas diferentes substâncias ativas em estudo.

7. Conformidade com os Padrões Éticos

- Conflito de interesses: as autoras envolvidas nesta dissertação não têm qualquer conflito de interesse.
- Aprovação ética: O estudo foi avaliado pela Comissão de Ética da NMS|UNL, que deu parecer favorável a 20 de maio de 2020.
- Financiamento: Não foram utilizadas quaisquer fontes de financiamento no apoio à realização desta dissertação.
- Partilha de dados: Esta dissertação apresenta-se disponível, não apresentando quaisquer restrições de uso, distribuição e reprodução (não comercial), estando os dados disponíveis na base de dados pública disponibilizada pela EMA.

8. Referências Bibliográficas

1. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/doencas-infeciosas/vigilancia-epidemiologica-das-resistencias-aos-antimicrobianos/>. Accessed May 20, 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use: Community. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/about/should-know.html>. Accessed March 3, 2021.
3. INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed>. Accessed November 15, 2020.
4. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices - Annex I Definitions (Rev 4). 2017.
5. EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/>.
6. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PLoS One*. 2018;13:1-18. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0199456>.
7. Ritchie SR, Jayanatha KJ, Duffy EJ, Chancellor J, Allport Z, Thomas MG. Previous antibiotic-related adverse drug reactions do not reduce expectations for antibiotic treatment of upper respiratory tract infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;10:256-260.
8. Serviço Nacional de Saúde. Instituto Nacional de Saúde_Doutor Ricardo Jorge. <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/PSDC/AreasTrabalho/LiteraciaSaude/Paginas/inicial.aspx>. Accessed January 21, 2021.
9. Comissão Europeia. Directiva 2010/84/UE. Jornal Oficial da União Europeia. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf. Published 2010. Accessed January 20, 2021.
10. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-vaz I, Polónia JJ. O Sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Med Port*. 2012;25(4):241-249.
11. Dias P, Ribeiro CF, Marques FB. Medidas de desproporcionalidade na deteção de sinal em farmacovigilância. *Rev Port Farm*. 2014:31-35.
12. Nicolaou KC, Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *J Antibiot (Tokyo)*. 2018;71:153-184. doi:10.1038/ja.2017.62
13. World Health Organization (WHO). One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance. 2017.
14. Rodrigues AT, Roque F, Piñeiro-Lamas M, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Effectiveness of an intervention to improve antibiotic-prescribing behaviour in primary care: a controlled , interrupted time-series study. *J Antimicrob Chemother*. 2019:1-9. doi:10.1093/jac/dkz244
15. João R, Roque F, Teixeira A. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas : breves notas sobre a sua evolução. *Rev Port Saúde Pública*. 2016;34:77-84.

16. Rodrigues M do R, Lebre AI, Alves A, et al. Infecções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018. *Direção Geral da Saúde*. 2018:33.
17. Bogaard AE Van Den, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14:327-335.
18. Ministério da Saúde | Direção -Geral da Saúde. *Plano Nacional de Combate À Resistência Aos Antimicrobianos 2019 - 2023 - "Uma Só Saúde."*; 2019.
19. Al-Shibani N, Hamed A, Labban N, Al-Kattan R, Al-Otaibi H, Alfadda S. Knowledge, attitude and practice of antibiotic use and misuse among adults in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2017;38:1038-1044. doi:10.15537/smj.2017.10.19887
20. Roque F, Teixeira-Rodrigues A, Breitenfeld L. Decreasing antibiotic use through a joint intervention targeting physicians and pharmacists. *Future Microbiol*. 2016.
21. Geneva: World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. 2018.
22. Eva Rebelo Gomes, Inês Ribeiro- Vaz CCS& MT, Herdeiro, Gomes, E.; Vaz, I.; Santos, C.; Herdeiro M. Adverse drug reactions in adolescents: A review of reporting to a National Pharmacovigilance System. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;0(0):1. doi:10.1080/14740338.2020.1771305
23. Caldeira L e. al. Caracterização da prescrição de antibióticos em infecções do tracto respiratório por parte dos médicos de Clínica Geral e da carreira de Medicina Geral e Familiar do continente português. *INFARMED, IP*. 2002.
24. Teixeira A, Roque F, Falcão A. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour : a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41:203-212. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.09.003
25. WHO Collaboratong Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/use_of_atc_ddd/. Accessed February 9, 2021.
26. Ana Silva, Santos C. Utilização de Antibióticos em Portugal: Em meio ambulatório e em meio hospitalar. *INFARMED, IP*. 2016:23. <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Antibióticos+Ambulatório+Hospitalar+2011-2014/2b049547-7d08-4e06-b9fb-517c34e7b2d2>.
27. Report S. Antimicrobial consumption in the EU / EEA Annual epidemiological report for 2018 Key facts. 2019;(November):1-24. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA - Annual Epidemiological Report for 2019. 2020;(November):1-25.
29. World Health Organization (WHO). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>. Accessed January 25, 2021.
30. Andrade JV, Vasconcelos P, Campos J, Camur T. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Care of Pediatric Patients with Respiratory Infections. *Acta Med Port*. 2019;32(2):101-110.

doi:10.20344/amp.11111

31. Ramalhinho I, Gomes LF, Filipe C, Cavaco A, Cabrita J. Padrão de prescrição de antibióticos no Algarve: características do doente e dispersão da terapêutica. *Rev Port Saude Publica*. 2015;33(2):207-221. doi:10.1016/j.rpsp.2015.04.003
32. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107. doi:10.1016/S1473-3099(17)30592-3
33. Bergus GR, Weber CA, Ernst ME, Ernst EJ. Do antibiotics affect the quality of life of patients with upper respiratory tract illnesses?: It might depend on one's luck. *Int J Clin Pract*. 2008;62(6):855-859. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01775.x
34. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: Advice for high-value care from the American college of physicians and the centers for disease control and prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434. doi:10.7326/M15-1840
35. Schroeck JL, Ruh CA, Sellick JA, Ott MC, Mattappallil A, Mergenhagen KA. Factors Associated with Antibiotic Misuse in Outpatient Treatment for Upper Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):3848-3852. doi:10.1128/AAC.00652-15
36. Medeiros A, Costa A, Magalhães A, Luzia E, Gonçalves H. Terapêutica em Cuidados de Saúde Primários numa população rural do distrito de Faro. *Rev Port Clin Geral*. 2000.
37. Caldeira L, Aguiar P. Prescrição de antibióticos para infecções do tracto respiratório em Portugal continental. *Rev Port Clin Geral*. 2004.
38. Bouvy JC, Bruin ML De, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015:437-453. doi:10.1007/s40264-015-0281-0
39. Montanari-vergallo G. Recent Developments in EU and US Pharmacovigilance Legislation. *J Pharmacovigil*. 2013;1(2):1-2.
40. INFARMED. IP. *Farmacovigilância Em Portugal: 25 Anos.*; 2019. http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html.
41. Jolivot PA, Pichereau C, Hindlet P, et al. An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. *Ann Intensive Care*. 2016. doi:10.1186/s13613-016-0109-9
42. Marques J, Ribeiro-Vaz I, Costa Pereira A, Polónia J. A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *Int J Pharm Pract*. 2013. doi:10.1111/ijpp.12078
43. Guerra LN, Herdeiro MT, Ribeiro-vaz I, et al. Adverse drug reactions in children: a ten-year review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance System. *Expert Opin Drug Saf*. 2015.
44. Davies EA, Mahony MSO. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015. doi:10.1111/bcp.12596

45. INFARMED. IP. Prontuário Terapêutico. www.infarmed.pt.
46. Berni E, Voogd H De, Halcox JP, et al. Risk of cardiovascular events , arrhythmia and all-cause mortality associated with clarithromycin versus alternative antibiotics prescribed for respiratory tract infections : a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017. doi:10.1136/bmjopen-2016- 013398
47. European Medicines Agency. Pharmacovigilance: Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview#monitoring-suspected-adverse-reactions-section>. Accessed May 20, 2020.
48. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31.
49. European Medicines Agency. Screening for adverse reactions in EudraVigilance. 2016;44(December).
50. Dubrall D, Schmid M, Alešik E, Paeschke N, Stingl J, Sachs B. Frequent Adverse Drug Reactions , and Medication Groups under Suspicion. *Dtsch Arztebl Int*. 2018:393-400. doi:10.3238/arztebl.2018.0393
51. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf* 2006. 2006;29:385-396.
52. EMA-Information Management Division. EudraVigilance - European database of suspected adverse reactions related to medicines: User Manual for online access via the adrreports.eu portal Version 2.0. *Ema/754608/2016*. 2017;44:23.
53. European Medicines Agency. ICH Topic E 2 D Post Approval Safety Data Management (Step 5) - Note for guidance on definitions and standards for expedited reporting (CPMP/ICH/3945/03). 2006;(May 2004).
54. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices, Module VI - Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). 2017;(July).
55. European Medicines Agency. Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas - Perguntas frequentes. <http://www.adrreports.eu/pt/faqs.html>. Accessed June 13, 2020.
56. INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso. Estatuto do Medicamento SECÇÃO I Artigo 1º. 2006:1-269.
57. Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNF) - Relatório Casuística. *INFARMED IP*. 2019. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2522033/relat%FF%FFrio%2Bde%2Bcasu%FF%FFstica%2Brelativo%2Bao%2Bano%2Bde%2B2019/432c673f-74d0-84d0-62a8-11724d7fec7e>.
58. Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNF) - Relatório Casuística. *INFARMED IP*. 2018. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2099374/Relatório+Anual+Casuística+2018/b3b74cab-d176-4c6a-adb9-9371589d75e9>.

59. Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNF) - Relatório Casuística. *INFARMED IP*. 2017. M+-+Ano+2017/f60bdace-f08d-4d85-928d-f9b22ca5d7f1.
60. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. <https://www.r-project.org/>.
61. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;519-523. doi:10.1002/pds.1002
62. Meirson T, Asher N, Bomze D, Markel G. Safety of BRAF+MEK Inhibitor Combinations: Severe Adverse Event Evaluation. *Cancers* 2020. 2020:1-16. doi:10.3390/cancers12061650
63. Montastruc J, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;905-908. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x
64. Sistema Nacional de Saúde. Sistema de Informação e Monitorização do SNS - SIMSNS. https://bicsp.min-saude.pt/pt/investigacao/Paginas/medicamentoprescritor_publico.aspx?isdlg=1. Accessed June 13, 2020.
65. Cliff-eribo KO, Sammons H, Choonara I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;0338. doi:10.1080/14740338.2016.1221921
66. Blake K V, Zaccaria, Cosimo et al. Comparison Between Paediatric and Adult Suspected Adverse Drug Reactions Reported to the European Medicines Agency : Implications for Pharmacovigilance. *Pediatr Drugs.* 2014. doi:DOI 10.1007/s40272-014-0076-2
67. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PSG, Hansen EH. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade Analyses of Spontaneous Reports to VigiBase. *Drug Saf.* 2012;35(12):1171-1182.
68. Holm L, Ekman E, Blomgren KJ. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;8-11. doi:10.1002/pds.4155
69. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid : data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2007;(April):121-126. doi:10.1093/jac/dkm111
70. European Medicines Agency. EudraVigilance - Base de dados europeia de suspeitas de reações adversas relacionadas com medicamentos : Manual do utilizador para acesso online através do portal adrreports. Versao 2.0. 2017;44(0).

Anexo A: Terminologia *MedDRA* por *System Organ Class* e *Preferred Terms* que consta na base de dados *EudraVigilance*.

Disponível em: <http://www.adrreports.eu/pt/search.html>

Blood and lymphatic system disorders

Abdominal lymphadenopathy; Acquired haemophilia; Agranulocytosis; Anaemia; Anaemia neonatal; Antiphospholipid syndrome; Aplasia pure red cell; Aplastic anaemia; Autoimmune haemolytic anaemia; Bandaemia; Bicytopenia; Blood disorder; Blood loss anaemia; Bone marrow disorder; Bone marrow failure; Bone marrow reticulín fibrosis; Coagulation factor deficiency; Coagulopathy; Coombs negative haemolytic anaemia; Coombs positive haemolytic anaemia; Cytopenia; Disseminated intravascular coagulation; Eosinophilia; Factor V inhibition; Febrile bone marrow aplasia; Febrile neutropenia; Granulocytopenia; Haemolysis; Haemolytic anaemia; Haemolytic uraemic syndrome; Haemorrhagic diathesis; Heparin-induced thrombocytopenia; Hypereosinophilic syndrome; Hypergammaglobulinaemia; Hyperleukocytosis; Hypochromic anaemia; Hypocoagulable state; Hypoprothrombinaemia; Hypothrombinaemia; Immune thrombocytopenic purpura; Increased tendency to bruise; Iron deficiency anaemia; Leukaemoid reaction; Leukocytosis; Leukopenia; Lymph node pain; Lymphadenitis; Lymphadenopathy; Lymphadenopathy mediastinal; Lymphatic disorder; Lymphocytic infiltration; Lymphocytosis; Lymphoid tissue hyperplasia; Lymphopenia; Mastocytosis; Methaemoglobinaemia; Microcytic anaemia; Monocytosis; Myeloid maturation arrest; Neutropenia; Neutropenia neonatal; Neutrophilia; Normochromic normocytic anaemia; Normocytic anaemia; Pancytopenia; Polycythaemia; Pure white cell aplasia; Purpura non-thrombocytopenic; Sick cell anaemia with crisis; Splenomegaly; Spontaneous haematoma; Thrombocytopenia; Thrombocytopenic purpura; Thrombocytosis; Thrombotic microangiopathy; Thrombotic thrombocytopenic purpura.

Cardiac disorders

Acute coronary syndrome; Acute myocardial infarction; Angina pectoris; Angina unstable; Aortic valve incompetence; Aortic valve stenosis; Arrhythmia; Arteriosclerosis coronary artery; Arteriospasm coronary; Atrial fibrillation; Atrial flutter; Atrial tachycardia; Atrioventricular block; Atrioventricular block first degree; Atrioventricular block second degree; Bradyarrhythmia; Bradycardia; Bradycardia foetal; Bundle branch block left; Bundle branch block right; Cardiac arrest; Cardiac discomfort; Cardiac disorder; Cardiac failure; Cardiac failure acute; Cardiac failure chronic; Cardiac failure congestive; Cardiac flutter; Cardiac hypertrophy; Cardiac tamponade; Cardiac valve disease; Cardio-respiratory arrest; Cardiogenic shock; Cardiomegaly; Cardiomyopathy; Cardiopulmonary failure; Cardiovascular disorder; Cardiovascular insufficiency; Conduction disorder; Coronary artery aneurysm; Coronary artery disease; Coronary artery insufficiency; Coronary artery occlusion; Coronary artery stenosis; Coronary artery thrombosis; Cyanosis; Diastolic dysfunction; Dressler's syndrome; Endocarditis noninfective; Eosinophilic myocarditis; Extrasystoles; Foetal arrhythmia; Foetal heart rate disorder; Hypersensitivity myocarditis; Intracardiac thrombus; Ischaemic cardiomyopathy; Kounis syndrome; Left ventricular dysfunction; Left ventricular hypertrophy; Low cardiac output syndrome; Mitral valve calcification; Mitral valve disease; Mitral valve incompetence; Mitral valve prolapse; Mitral valve sclerosis; Myocardial fibrosis; Myocardial infarction; Myocardial ischaemia; Myocardial necrosis; Myocarditis; Nodal arrhythmia; Palpitations; Pericardial effusion; Pericardial fibrosis; Pericardial haemorrhage; Pericarditis; Pneumopericardium; Pulmonary valve incompetence; Pulmonary valve stenosis; Pulseless electrical activity; Right ventricular failure; Silent myocardial infarction; Sinoatrial block; Sinus arrest; Sinus arrhythmia; Sinus bradycardia; Sinus node dysfunction; Sinus tachycardia; Stress cardiomyopathy; Supraventricular extrasystoles; Supraventricular tachycardia; Tachyarrhythmia; Tachycardia; Tachycardia foetal; Torsade de pointes; Tricuspid valve incompetence; Ventricular arrhythmia; Ventricular asystole; Ventricular extrasystoles; Ventricular failure; Ventricular fibrillation; Ventricular flutter; Ventricular hypokinesia; Ventricular tachycardia

Congenital familial and genetic disorders

Anal atresia; Anencephaly; Ankyloglossia congenital; Aplasia; Aplasia cutis congenita; Arnold-Chiari malformation; Atrial septal defect; Atrioventricular septal defect; Birth mark; Brachycephaly; Cerebral palsy; Chronic granulomatous disease; Cleft lip; Cleft lip and palate; Cleft palate; Cleft uvula; Coarctation of the aorta; Coloboma; Combined

immunodeficiency; Congenital acrochordon; Congenital anomaly; Congenital anomaly in offspring; Congenital central nervous system anomaly; Congenital cytomegalovirus infection; Congenital diaphragmatic hernia; Congenital foot malformation; Congenital genital malformation; Congenital genital malformation male; Congenital genitourinary abnormality; Congenital hearing disorder; Congenital heart valve disorder; Congenital hydrocephalus; Congenital hypothyroidism; Congenital megaureter; Congenital multiplex arthrogryposis; Congenital musculoskeletal anomaly; Congenital naevus; Congenital pyelocaliectasis; Congenital retinoblastoma; Congenital skin disorder; Congenital syphilis; Congenital thrombocytopenia; Congenital umbilical hernia; Craniofacial dysostosis; Craniosynostosis; Cryptorchism; Cystic lymphangioma; Cytogenetic abnormality; Dacryostenosis congenital; Dysmorphism; Ear malformation; Early onset primary dystonia; Epidermolysis bullosa; Exomphalos; Factor V deficiency; Factor VIII deficiency; Fallot's tetralogy; Femoral anteversion; Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; Heart disease congenital; Hereditary angioedema; Hereditary motor and sensory neuropathy; Holoprosencephaly; Hydrocele; Hypertelorism of orbit; Hypertrophic cardiomyopathy; Hypospadias; Keratosis follicular; Kidney malformation; Limb malformation; Macrocephaly; Macroglossia; Mandibulofacial dysostosis; Maple syrup disease; Meningomyelocele; Microcephaly; Micrognathia; Muckle-Wells syndrome; Multiple congenital abnormalities; Multiple lentigines syndrome; Newborn persistent pulmonary hypertension; Olfacto genital dysplasia; Patent ductus arteriosus; Phenylketonuria; Phimosis; Pierre Robin syndrome; Polydactyly; Porphyria; Preauricular cyst; Pulmonary hypoplasia; Pyloric stenosis; Spina bifida; Stickler's syndrome; Syndactyly; Talipes; Teratogenicity; Tooth hypoplasia; Transposition of the great vessels; Trimethylaminuria; Trisomy 21; Urinary tract malformation; Venous angioma of brain; Ventricular septal defect; Von Willebrand's disease.

Ear and labyrinth disorders

Auditory disorder; Auricular swelling; Conductive deafness; Deafness; Deafness bilateral; Deafness neurosensory; Deafness unilateral; Ear congestion; Ear discomfort; Ear disorder; Ear haemorrhage; Ear pain; Ear pruritus; Ear swelling; Eustachian tube dysfunction; Exostosis of external ear canal; Hyperacusis; Hypoacusis; Inner ear disorder; Sudden hearing loss; Tinnitus; Tympanic membrane disorder; Tympanic membrane perforation; Vertigo; Vertigo positional.

Endocrine disorders

Adrenal disorder; Adrenal insufficiency; Autoimmune thyroiditis; Basedow's disease; Cushing's syndrome; Cushingoid; Goitre; Hyperparathyroidism secondary; Hyperprolactinaemia; Hyperthyroidism; Hypopituitarism; Hypothyroidism; Inappropriate antidiuretic hormone secretion; Post 5-alpha-reductase inhibitor syndrome; Secondary hypogonadism; Steroid withdrawal syndrome; Thyroid disorder; Thyroid mass; Thyroiditis; Thyroiditis subacute.

Eye disorders

Abnormal sensation in eye; Acute myopia; Amaurosis fugax; Amblyopia; Asthenopia; Astigmatism; Atrophy of globe; Binocular eye movement disorder; Blepharitis; Blepharospasm; Blindness; Blindness cortical; Blindness transient; Blindness unilateral; Cataract; Cataract cortical; Cataract nuclear; Cataract subcapsular; Chalazion; Chorioretinopathy; Choroidal infarction; Conjunctival discolouration; Conjunctival disorder; Conjunctival erosion; Conjunctival haemorrhage; Conjunctival hyperaemia; Conjunctival irritation; Conjunctival oedema; Conjunctival ulcer; Conjunctivitis allergic; Corneal defect; Corneal disorder; Corneal epithelium defect; Corneal erosion; Corneal lesion; Corneal neovascularisation; Corneal oedema; Corneal opacity; Cystoid macular oedema; Dark circles under eyes; Diabetic retinal oedema; Diabetic retinopathy; Diplopia; Disorder of orbit; Dry eye; Dysmetropsia; Ectropion; Entropion; Episcleritis; Erythema of eyelid; Exophthalmos; Extraocular muscle disorder; Eye colour change; Eye discharge; Eye disorder; Eye haemorrhage; Eye inflammation; Eye irritation; Eye movement disorder; Eye oedema; Eye pain; Eye pruritus; Eye swelling; Eyelid disorder; Eyelid erosion; Eyelid function disorder; Eyelid irritation; Eyelid oedema; Eyelid pain; Eyelid ptosis; Eyelids pruritus; Glaucoma; Growth of eyelashes; Heterophoria; Hypermetropia; Iris adhesions; Iris transillumination defect; Keratitis; Lacrimation disorder; Lacrimation increased; Lagophthalmos; Macular degeneration; Macular oedema; Maculopathy; Metamorphopsia; Miosis; Mydriasis; Myopia; Necrotising retinitis; Ocular discomfort; Ocular hyperaemia; Ocular pemphigoid; Oculogyric crisis; Optic ischaemic neuropathy; Optic neuropathy; Orbital oedema; Periorbital inflammation; Periorbital oedema; Periorbital swelling; Photophobia; Photopsia; Pseudomyopia; Pseudostrabismus; Punctate keratitis; Pupils unequal; Retinal detachment; Retinal disorder; Retinal exudates; Retinal haemorrhage; Retinal neovascularisation; Retinal vascular disorder; Retinal vasculitis; Retinopathy; Scleral deposits; Scleral discolouration; Strabismus; Sudden visual loss; Swelling of eyelid; Symblepharon; Ulcerative keratitis; Uveitis; Vision blurred; Visual acuity reduced; Visual acuity reduced transiently; Visual impairment; Vitreous detachment; Vitreous disorder; Vitreous floaters; Vitreous haemorrhage; Vitreous opacities; Vitritis; Xanthopsia.

Gastrointestinal disorders

Abdominal discomfort; Abdominal distension; Abdominal hernia; Abdominal pain; Abdominal pain lower; Abdominal pain upper; Abdominal rigidity; Abdominal symptom; Abdominal tenderness; Abdominal wall disorder; Abdominal wall haematoma; Abdominal wall haemorrhage; Abnormal faeces; Acetonaemic vomiting; Anaesthesia oral; Anal erosion; Anal fissure; Anal fistula; Anal haemorrhage; Anal incontinence; Anal inflammation; Anal prolapse; Anal pruritus; Anal sphincter atony; Angular cheilitis; Anorectal discomfort; Anorectal disorder; Aphthous ulcer; Appendix disorder; Aptyalism; Ascites; Autoimmune pancreatitis; Barrett's oesophagus; Bowel movement irregularity; Breath odour; Buccal mucosal roughening; Burning mouth syndrome; Change of bowel habit; Chapped lips; Cheilitis; Chronic gastritis; Coating in mouth; Coeliac disease; Colitis; Colitis ischaemic; Colitis microscopic; Colitis ulcerative; Constipation; Crohn's disease; Defaecation urgency; Dental caries; Dental discomfort; Dental plaque; Diarrhoea; Diarrhoea haemorrhagic; Diverticulum; Diverticulum intestinal; Dry mouth; Duodenal obstruction; Duodenal perforation; Duodenal ulcer; Duodenal ulcer haemorrhage; Duodenal ulcer perforation; Duodenitis; Dysbiosis; Dyschezia; Dyspepsia; Dysphagia; Enamel anomaly; Enlarged uvula; Enteritis; Enterocolitis; Enterocolitis haemorrhagic; Eosinophilic colitis; Epigastric discomfort; Erosive oesophagitis; Eructation; Faecal vomiting; Faecalith; Faeces discoloured; Faeces pale; Faeces soft; Flatulence; Food poisoning; Frequent bowel movements; Functional gastrointestinal disorder; Gastric disorder; Gastric haemorrhage; Gastric polyps; Gastric ulcer; Gastric ulcer haemorrhage; Gastric ulcer perforation; Gastric varices; Gastritis; Gastritis erosive; Gastritis haemorrhagic; Gastroduodenal haemorrhage; Gastroduodenal ulcer; Gastroenteritis eosinophilic; Gastrointestinal disorder; Gastrointestinal erosion; Gastrointestinal haemorrhage; Gastrointestinal hypermotility; Gastrointestinal hypomotility; Gastrointestinal inflammation; Gastrointestinal motility disorder; Gastrointestinal mucosa hyperaemia; Gastrointestinal necrosis; Gastrointestinal obstruction; Gastrointestinal oedema; Gastrointestinal pain; Gastrointestinal polyp haemorrhage; Gastrointestinal sounds abnormal; Gastrointestinal tract mucosal discolouration; Gastrointestinal wall thickening; Gastrooesophageal reflux disease; Gingival bleeding; Gingival discolouration; Gingival disorder; Gingival erosion; Gingival erythema; Gingival hypertrophy; Gingival oedema; Gingival pain; Gingival recession; Gingival swelling; Gingival ulceration; Glossitis; Glossodynia; Glossoptosis; Haematemesia; Haematochezia; Haemorrhoidal haemorrhage; Haemorrhoids; Haemorrhoids thrombosed; Hiatus hernia; Hyperaesthesia teeth; Hyperchlorhydria; Hypertrophy of tongue papillae; Hypoaesthesia oral; Ileal perforation; Ileal ulcer; Ileus; Ileus paralytic; Immune-mediated enterocolitis; Infantile vomiting; Inflammatory bowel disease; Infrequent bowel movements; Inguinal hernia; Intestinal atony; Intestinal dilatation; Intestinal haemorrhage; Intestinal infarction; Intestinal ischaemia; Intestinal mass; Intestinal metaplasia; Intestinal obstruction; Intestinal perforation; Intestinal pseudo-obstruction; Intestinal stenosis; Intestinal ulcer; Intestinal villi atrophy; Intra-abdominal fluid collection; Intra-abdominal haematoma; Intra-abdominal haemorrhage; Intussusception; Irritable bowel syndrome; Jejunal ulcer perforation; Large intestinal haemorrhage; Large intestinal obstruction; Large intestinal stenosis; Large intestinal ulcer; Large intestine erosion; Lip blister; Lip discolouration; Lip disorder; Lip dry; Lip erosion; Lip erythema; Lip exfoliation; Lip haemorrhage; Lip oedema; Lip pain; Lip pruritus; Lip swelling; Lip ulceration; Loose tooth; Lower gastrointestinal haemorrhage; Malabsorption; Mallory-Weiss syndrome; Megacolon; Melaena; Mouth haemorrhage; Mouth swelling; Mouth ulceration; Mucous stools; Nausea; Necrotising colitis; Necrotising enterocolitis neonatal; Neonatal intestinal perforation; Neurogenic bowel; Neutropenic colitis; Noninfective gingivitis; Odynophagia; Oedema mouth; Oesophageal discomfort; Oesophageal disorder; Oesophageal irritation; Oesophageal obstruction; Oesophageal pain; Oesophageal spasm; Oesophageal stenosis; Oesophageal ulcer; Oesophageal varices haemorrhage; Oesophagitis; Oral discharge; Oral discomfort; Oral disorder; Oral mucosa erosion; Oral mucosal blistering; Oral mucosal discolouration; Oral mucosal eruption; Oral mucosal erythema; Oral mucosal exfoliation; Oral pain; Oral pruritus; Palatal disorder; Palatal oedema; Palatal swelling; Pancreatic cyst; Pancreatic disorder; Pancreatic mass; Pancreatic pseudocyst; Pancreatitis; Pancreatitis acute; Pancreatitis chronic; Pancreatitis haemorrhagic; Pancreatitis necrotising; Pancreatitis relapsing; Pancreatolithiasis; Paraesthesia oral; Parotid gland enlargement; Perianal erythema; Periodontal disease; Pigmentation lip; Plicated tongue; Proctalgia; Proctitis; Protrusion tongue; Rectal haemorrhage; Rectal polyp; Rectal prolapse; Rectal tenesmus; Rectal ulcer; Regurgitation; Retching; Saliva altered; Saliva discolouration; Salivary duct inflammation; Salivary duct obstruction; Salivary gland mucocoele; Salivary hypersecretion; Small intestinal haemorrhage; Small intestinal obstruction; Sprue-like enteropathy; Stiff tongue; Stomatitis; Strawberry tongue; Subileus; Swollen tongue; Tongue blistering; Tongue coated; Tongue discolouration; Tongue discomfort; Tongue disorder; Tongue dry; Tongue eruption; Tongue erythema; Tongue exfoliation; Tongue geographic; Tongue haematoma; Tongue haemorrhage; Tongue movement disturbance; Tongue oedema; Tongue pigmentation; Tongue pruritus; Tongue ulceration; Tooth deposit; Tooth discolouration; Tooth disorder; Tooth erosion; Tooth loss; Tooth socket haemorrhage; Toothache; Trichoglossia; Umbilical hernia; Upper gastrointestinal haemorrhage; Vulvulus; Vomiting; Vomiting projectile.

General disorders and administration site conditions

Acquired gene mutation; Administration site extravasation; Adverse drug reaction; Adverse event; Adverse reaction; Alcohol interaction; Apparent death; Application site discolouration; Application site eczema; Application site rash; Application site vesicles; Asthenia; Atrophy; Axillary pain; Brain death; Catheter site bruise; Catheter site extravasation; Catheter site pain; Catheter site related reaction; Catheter site scar; Catheter site swelling; Catheter site vesicles; Chest discomfort; Chest pain; Chills; Chronic fatigue syndrome; Concomitant disease aggravated; Concomitant disease progression; Condition aggravated; Crepitations; Crying; Death; Death neonatal; Decreased activity; Deformity; Developmental delay; Discomfort; Disease progression; Disease recurrence; Disuse syndrome; Drowning; Drug ineffective; Drug ineffective for unapproved indication; Drug interaction; Drug intolerance; Drug resistance; Drug therapeutic incompatibility; Drug tolerance decreased; Drug withdrawal syndrome; Drug withdrawal syndrome neonatal; Drug-disease interaction; Dysplasia; Enanthema; Energy increased; Exercise tolerance decreased; Extravasation; Face oedema; Facial pain; Fatigue; Feeling abnormal; Feeling cold; Feeling drunk; Feeling hot; Feeling jittery; Feeling of body temperature change; Feeling of relaxation; Fibrosis; Foaming at mouth; Gait disturbance; Gait inability; General physical health deterioration; General symptom; Generalised oedema; Hernia; Hyperplasia; Hyperpyrexia; Hyperthermia; Hypothermia; Idiosyncratic drug reaction; Ill-defined disorder; Immediate post-injection reaction; Impaired healing; Induration; Inflammation; Influenza like illness; Infusion site discolouration; Infusion site erythema; Infusion site extravasation; Infusion site haemorrhage; Infusion site pain; Infusion site pruritus; Infusion site reaction; Infusion site vesicles; Inhibitory drug interaction; Injection site bruising; Injection site discolouration; Injection site erythema; Injection site extravasation; Injection site haemorrhage; Injection site inflammation; Injection site necrosis; Injection site oedema; Injection site pain; Injection site phlebitis; Injection site pruritus; Injection site rash; Injection site reaction; Injection site swelling; Injection site urticaria; Injection site warmth; Irritability postvaccinal; Local reaction; Localised oedema; Loss of control of legs; Macrosomia; Malaise; Mass; Moaning; Mucosal discolouration; Mucosal disorder; Mucosal dryness; Mucosal erosion; Mucosal haemorrhage; Mucosal hyperaemia; Mucosal inflammation; Mucosal necrosis; Mucosal pain; Mucosal ulceration; Multi-organ disorder; Multiple organ dysfunction syndrome; Multiple-drug resistance; Necrosis; No adverse event; Nodule; Oedema; Oedema mucosal; Oedema peripheral; Oral administration complication; Pain; Performance status decreased; Peripheral swelling; Physical deconditioning; Pneumatosis; Polyp; Polyserositis; Potentiating drug interaction; Pre-existing disease; Pseudocyst; Pyrexia; Rebound effect; Screaming; Secretion discharge; Sensation of foreign body; Sense of oppression; Sensitivity to weather change; Sluggishness; Soft tissue inflammation; Sudden death; Sudden infant death syndrome; Suprapubic pain; Swelling; Swelling face; Systemic inflammatory response syndrome; Temperature intolerance; Temperature regulation disorder; Tenderness; Therapeutic product effect decreased; Therapeutic product effect incomplete; Therapeutic product effect increased; Therapeutic product ineffective; Therapeutic response changed; Therapeutic response decreased; Therapeutic response delayed; Therapeutic response unexpected; Therapy non-responder; Thirst; Treatment failure; Treatment noncompliance; Ulcer; Ulcer haemorrhage; Unevaluable event; Vascular stent thrombosis; Withdrawal syndrome; Xerosis.

Hepatobiliary disorders

Acute hepatic failure; Acute on chronic liver failure; Autoimmune hepatitis; Bile duct obstruction; Bile duct stone; Biliary colic; Biliary tract disorder; Budd-Chiari syndrome; Cholangitis; Cholecystitis;Cholecystitis chronic; Cholelithiasis; Cholestasis; Cholestasis of pregnancy;Cholestatic liver injury; Deficiency of bile secretion; Drug-induced liver injury; Gallbladder disorder; Gallbladder obstruction; Granulomatous liver disease; Haemobilia; Hepatic atrophy;Hepatic cirrhosis; Hepatic congestion; Hepatic cyst; Hepatic failure; Hepatic fibrosis; Hepatic function abnormal; Hepatic lesion; Hepatic necrosis; Hepatic pain; Hepatic steatosis; Hepatitis; Hepatitis acute; Hepatitis cholestatic; Hepatitis fulminant; Hepatitis toxic; Hepatocellular injury; Hepatomegaly; Hepatorenal syndrome; Hepatosplenomegaly; Hepatosplenomegaly neonatal; Hepatotoxicity; Hyperbilirubinaemia; Hyperplastic cholecystopathy; Hypertransaminasaemia; Jaundice; Jaundice cholestatic; Liver disorder; Liver injury; Liver tenderness; Mixed liver injury; Ocular icterus; Portal fibrosis; Portal hypertension; Portal tract inflammation; Primary biliary cholangitis; Reye's syndrome; Vanishing bile duct syndrome.

Immune system disorders

Acute graft versus host disease; Allergic oedema; Allergic reaction to excipient; Allergy to chemicals; Allergy to vaccine; Allergy to venom; Amyloidosis; Anamnestic reaction; Anaphylactic reaction; Anaphylactic shock; Anaphylactoid reaction; Anaphylactoid shock; Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis; Atopy; Autoimmune disorder; Bone marrow transplant rejection; Caffeine allergy; Decreased immune responsiveness; Drug hypersensitivity; Dust allergy; Food allergy; Graft versus host disease; Haemophagocytic lymphohistiocytosis; Hypersensitivity; Immune reconstitution inflammatory syndrome; Immune system disorder; Immunodeficiency; Immunodeficiency common variable; Immunosuppression; Jarisch-Herxheimer reaction; Kidney transplant rejection; Multiple allergies; Multiple chemical sensitivity; Oral allergy syndrome;

Overlap syndrome; Perfume sensitivity; Reaction to excipient; Sarcoidosis; Seasonal allergy; Selective IgA immunodeficiency; Sensitisation; Serum sickness; Serum sickness-like reaction; Smoke sensitivity; Therapeutic product cross-reactivity; Type I hypersensitivity; Type III immune complex mediated reaction; Type IV hypersensitivity reaction.

Infections and infestations

Abdominal infection; Abscess; Abscess jaw; Abscess limb; Abscess neck; Abscess oral; Abscess rupture; Acinetobacter bacteraemia; Actinomycosis; Actinomycotic pulmonary infection; Actinomycotic skin infection; Acute hepatitis B; Acute sinusitis; Adenovirus infection; Alpha haemolytic streptococcal infection; Amniotic cavity infection; Amniotic infection syndrome of Blane; Anal abscess; Anal fungal infection; Antibiotic associated colitis; Appendicitis perforated; Arthritis bacterial; Arthritis infective; Ascariasis; Aspergillus infection; Asymptomatic bacteriuria; Atypical pneumonia; Babesiosis; Bacillus infection; Bacteraemia; Bacterial disease carrier; Bacterial infection; Bacterial sepsis; Bacterial translocation; Bacterial vaginosis; Balanitis candida; Beta haemolytic streptococcal infection; Biliary sepsis; Botulism; Brain abscess; Breast abscess; Bronchiolitis; Bronchitis; Bronchitis viral; Bronchopulmonary aspergillosis; Brucellosis; CNS ventriculitis; Campylobacter infection; Candida infection; Candida sepsis; Catheter site infection; Cavernous sinus thrombosis; Cellulitis; Chlamydial infection; Cholecystitis infective; Chronic hepatitis C; Chronic sinusitis; Citrobacter infection; Clostridial infection; Clostridium colitis; Clostridium difficile colitis; Clostridium difficile infection; Coccidioidomycosis; Conjunctivitis; Cystitis; Cystitis bacterial; Cystitis klebsiella; Cytomegalovirus colitis; Cytomegalovirus hepatitis; Cytomegalovirus infection; Dengue fever; Dental fistula; Dermo-hypodermatitis; Device related sepsis; Diarrhoea infectious; Diverticulitis; Dysentery; Ear infection; Ear infection fungal; Eczema impetiginous; Eczema infected; Empyema; Encephalitis; Encephalitis viral; Endocarditis; Endocarditis bacterial; Endophthalmitis; Endotoxic shock; Enteritis infectious; Enterococcal infection; Enterocolitis bacterial; Epididymitis; Epstein-Barr virus infection; Erysipelas; Erythema induratum; Erythema infectiosum; Erythrasma; Escherichia infection; Escherichia sepsis; Escherichia urinary tract infection; Extradural abscess; Eye infection; Eye infection staphylococcal; Folliculitis; Fournier's gangrene; Fungal infection; Fungal peritonitis; Funisitis; Furuncle; Gastric infection; Gastric ulcer helicobacter; Gastroenteritis; Gastroenteritis bacterial; Gastroenteritis clostridial; Gastroenteritis norovirus; Gastroenteritis rotavirus; Gastroenteritis viral; Gastrointestinal bacterial infection; Gastrointestinal candidiasis; Gastrointestinal fungal infection; Gastrointestinal infection; Gastrointestinal viral infection; Genital candidiasis; Genital infection; Genital infection fungal; Gianotti-Crosti syndrome; Gingival abscess; Gingivitis; Gonococcal infection; Gonorrhoea; Groin abscess; HIV infection; Haematoma infection; Haemophilus infection; Hand-foot-and-mouth disease; Helicobacter gastritis; Helicobacter infection; Hepatitis A; Hepatitis C; Hepatitis infectious mononucleosis; Hepatitis viral; Herpes ophthalmic; Herpes simplex; Herpes simplex hepatitis; Herpes virus infection; Herpes zoster; Herpes zoster disseminated; Human herpesvirus 6 infection; Human herpesvirus 7 infection; Hypopyon; Impetigo; Incision site abscess; Infected bite; Infection; Infection reactivation; Infection susceptibility increased; Infection transmission via personal contact; Infectious mononucleosis; Infectious pleural effusion; Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease; Influenza; Infusion site cellulitis; Injection site infection; Kaposi's varicelliform eruption; Kidney infection; Klebsiella infection; Labyrinthitis; Large intestine infection; Laryngitis; Lemierre syndrome; Lip infection; Listeriosis; Localised infection; Lower respiratory tract infection; Lung abscess; Lyme disease; Lymphangitis; Mastitis; Measles; Mediastinitis; Meningitis; Meningitis aseptic; Meningitis bacterial; Meningitis borrelia; Meningitis meningococcal; Meningitis pneumococcal; Meningitis viral; Meningococcal sepsis; Mononucleosis syndrome; Mucormycosis; Mycobacterial infection; Mycobacterium ulcerans infection; Mycoplasma infection; Myelitis; Nasopharyngitis; Necrotising fasciitis; Neisseria infection; Neuroborreliosis; Neutropenic sepsis; Nocardiosis; Nosocomial infection; Oesophageal candidiasis; Oral candidiasis; Oral fungal infection; Oral herpes; Oral infection; Oral pustule; Oropharyngeal candidiasis; Oropharyngitis fungal; Osteomyelitis; Osteomyelitis chronic; Otitis externa; Otitis media; Otitis media acute; Otitis media chronic; Otitis media chronic; Otitis media chronic; Otolaryngitis; Parametric abscess; Parasitic pneumonia; Paraspinal abscess; Pathogen resistance; Periodontal destruction; Periodontitis; Peritonitis; Peritonsillar abscess; Phaeohyphomycosis; Pharyngitis; Pharyngitis streptococcal; Pharyngotonsillitis; Pneumococcal infection; Pneumocystis jirovecii pneumonia; Pneumonia; Pneumonia bacterial; Pneumonia chlamydial; Pneumonia influenza; Pneumonia klebsiella; Pneumonia legionella; Pneumonia mycoplasmal; Pneumonia necrotising; Pneumonia streptococcal; Post viral fatigue syndrome; Postoperative wound infection; Postpartum sepsis; Pseudomembranous colitis; Pseudomonal bacteraemia; Pseudomonas infection; Psoas abscess; Pulmonary sepsis; Purulence; Purulent discharge; Pustule; Pyelonephritis; Pyuria; Rash pustular; Relapsing fever; Renal cyst infection; Renal graft infection; Respiratory syncytial virus infection; Respiratory tract infection; Respiratory tract infection bacterial; Respiratory tract infection viral; Retinitis; Rhinitis; Roseola; Salmonella sepsis; Salmonellosis; Scarlet fever; Sebaceous gland infection; Sepsis; Sepsis neonatal; Sepsis syndrome; Septic embolus; Septic shock; Sialoadenitis; Sinusitis; Sinusitis bacterial; Sinusitis fungal; Skin bacterial infection; Skin candida; Skin infection; Sputum purulent; Staphylococcal abscess; Staphylococcal bacteraemia; Staphylococcal infection; Staphylococcal scalded skin syndrome; Staphylococcal sepsis; Staphylococcal skin infection; Stenotrophomonas infection; Stomatococcal infection; Streptobacillus infection; Streptococcal bacteraemia; Streptococcal infection; Streptococcal sepsis; Subcutaneous abscess; Subdural abscess; Subglottic laryngitis; Superinfection; Superinfection bacterial; Suspected transmission of an infectious agent

via product; Systemic candida; Systemic mycosis; Tick-borne fever; Tinea cruris; Tinea infection; Tinea pedis; Tonsillitis; Tonsillitis bacterial; Tonsillitis streptococcal; Tooth abscess; Tooth infection; Toxic shock syndrome; Toxic shock syndrome streptococcal; Toxocariasis; Tracheitis; Tracheobronchitis; Transmission of an infectious agent via product; Tropical eosinophilia; Tuberculoma of central nervous system; Tuberculosis; Typhoid fever; Upper respiratory tract infection; Urachal abscess; Urinary tract infection; Urinary tract infection bacterial; Urinary tract infection staphylococcal; Urosepsis; Vaginal infection; Varicella; Vascular device infection; Veillonella infection; Vestibular neuritis; Vestibulitis; Viral infection; Viral rash; Vulvitis; Vulvovaginal candidiasis; Vulvovaginal mycotic infection; Vulvovaginitis; Vulvovaginitis streptococcal; Wound infection; Wound infection staphylococcal.

Injury poisoning and procedural complications

Abdominal injury; Accident; Accidental exposure to product; Accidental exposure to product by child; Accidental overdose; Accidental underdose; Airway complication of anaesthesia; Alcohol poisoning; Anaemia postoperative; Ankle fracture; Arterial restenosis; Arthropod bite; Avulsion fracture; Back injury; Bite; Brain herniation; Burn oesophageal; Burn oral cavity; Burns second degree; Burns third degree; Bursa injury; Chemical burn; Chest injury; Compression fracture; Contraindicated product administered; Contraindicated product prescribed; Contusion; Counterfeit product administered; Craniocerebral injury; Delayed recovery from anaesthesia; Device use issue; Documented hypersensitivity to administered product; Drug administered in wrong device; Drug titration error; Electric shock; Epicondylitis; Expired product administered; Exposure during pregnancy; Exposure to toxic agent; Exposure via breast milk; Exposure via partner; Expulsion of medication; Extra dose administered; Extradural haematoma; Eye burns; Facial bones fracture; Fall; Femoral neck fracture; Femur fracture; Fibula fracture; Foetal exposure during pregnancy; Foetal exposure timing unspecified; Foreign body aspiration; Foreign body in gastrointestinal tract; Foreign body in respiratory tract; Gastrointestinal injury; Hand fracture; Head injury; Heart injury; Heat stroke; Hip fracture; Hoigne's syndrome; Humerus fracture; Iatrogenic injury; Inappropriate schedule of product administration; Incision site haemorrhage; Incorrect dosage administered; Incorrect dose administered; Incorrect dose administered by device; Incorrect product administration duration; Incorrect product dosage form administered; Incorrect product formulation administered; Incorrect route of product administration; Infusion related reaction; Injury; Injury corneal; Intentional dose omission; Intentional overdose; Intentional product misuse; Intentional product use issue; Intentional underdose; Intercepted medication error; Joint dislocation; Joint injury; Labelled drug-drug interaction medication error; Ligament rupture; Ligament sprain; Limb injury; Maternal drugs affecting foetus; Maternal exposure before pregnancy; Maternal exposure during breast feeding; Maternal exposure during delivery; Maternal exposure during pregnancy; Maternal exposure timing unspecified; Medication error; Meniscus injury; Metal poisoning; Mouth injury; Multiple fractures; Multiple injuries; Muscle injury; Muscle rupture; Muscle strain; Nasal injury; Nerve injury; Occupational exposure to product; Oesophageal injury; Off label use; Off label use of device; Open globe injury; Optic nerve injury; Oral contusion; Overdose; Paternal exposure timing unspecified; Peripheral nerve injury; Perirenal haematoma; Peroneal nerve injury; Poisoning; Poisoning deliberate; Poor quality product administered; Post procedural complication; Post procedural discharge; Post procedural haemorrhage; Post procedural pulmonary embolism; Prescribed overdose; Prescribed underdose; Prescription drug used without a prescription; Procedural complication; Procedural haemorrhage; Procedural pain; Product administered to patient of inappropriate age; Product administration error; Product communication issue; Product dispensing error; Product dose omission; Product label confusion; Product package associated injury; Product packaging confusion; Product preparation error; Product preparation issue; Product prescribing error; Product prescribing issue; Product storage error; Product use complaint; Product use in unapproved indication; Product use issue; Psychosis postoperative; Radiation mucositis; Reactive gastropathy; Rib fracture; Road traffic accident; Scar; Sciatic nerve injury; Scratch; Seroma; Skeletal injury; Skin abrasion; Skin injury; Skin laceration; Skin wound; Soft tissue foreign body; Soft tissue injury; Spinal fracture; Sternal injury; Subcutaneous haematoma; Subdural haematoma; Sunburn; Tendon rupture; Thermal burn; Tongue injury; Tooth dislocation; Tooth injury; Toxicity to various agents; Traumatic haematoma; Traumatic haemothorax; Traumatic liver injury; Underdose; Vaccination failure; Wound; Wound complication; Wound haemorrhage; Wound secretion; Wrong dose; Wrong drug; Wrong patient received product; Wrong product administered; Wrong technique in product usage process.

Investigations

Activated partial thromboplastin time abnormal; Activated partial thromboplastin time prolonged; Alanine aminotransferase abnormal; Alanine aminotransferase increased; Albumin urine present; Allergy test positive; Alpha 1 foetoprotein increased; Alpha tumour necrosis factor increased; Ammonia increased; Amniocentesis abnormal; Amylase increased; Analgesic drug level increased; Anion gap increased; Anti factor V antibody; Anti factor V antibody positive; Anti factor VIII antibody increased; Anti factor VIII antibody test; Anti-thyroid antibody positive; Antibiotic level above therapeutic; Anticoagulation drug level above therapeutic; Anticonvulsant drug level above therapeutic;

Anticonvulsant drug level decreased; Anticonvulsant drug level increased; Antimitochondrial antibody positive; Antineutrophil cytoplasmic antibody; Antineutrophil cytoplasmic antibody increased; Antinuclear antibody positive; Apgar score low; Aspartate aminotransferase abnormal; Aspartate aminotransferase increased; Aspergillus test positive; Bacterial test positive; Bile output abnormal; Bilirubin conjugated; Bilirubin conjugated increased; Biopsy bone marrow abnormal; Biopsy site unspecified abnormal; Blast cell count increased; Bleeding time abnormal; Bleeding time prolonged; Blood HIV RNA decreased; Blood albumin decreased; Blood albumin increased; Blood alkaline phosphatase increased; Blood bicarbonate abnormal; Blood bicarbonate decreased; Blood bilirubin abnormal; Blood bilirubin increased; Blood calcium decreased; Blood calcium increased; Blood cannabinoids; Blood chloride decreased; Blood chloride increased; Blood cholesterol; Blood cholesterol increased; Blood cholinesterase decreased; Blood count abnormal; Blood creatine increased; Blood creatine phosphokinase MB increased; Blood creatine phosphokinase decreased; Blood creatine phosphokinase increased; Blood creatinine abnormal; Blood creatinine decreased; Blood creatinine increased; Blood erythropoietin increased; Blood fibrinogen decreased; Blood fibrinogen increased; Blood glucose abnormal; Blood glucose decreased; Blood glucose fluctuation; Blood glucose increased; Blood immunoglobulin E increased; Blood immunoglobulin M increased; Blood iron decreased; Blood lactate dehydrogenase; Blood lactate dehydrogenase abnormal; Blood lactate dehydrogenase increased; Blood lactic acid; Blood lactic acid increased; Blood magnesium increased; Blood osmolarity decreased; Blood pH decreased; Blood parathyroid hormone increased; Blood phosphorus decreased; Blood phosphorus increased; Blood potassium decreased; Blood potassium increased; Blood pressure abnormal; Blood pressure decreased; Blood pressure diastolic decreased; Blood pressure increased; Blood pressure measurement; Blood pressure systolic decreased; Blood pressure systolic increased; Blood prolactin increased; Blood smear test abnormal; Blood sodium decreased; Blood sodium increased; Blood test abnormal; Blood thyroid stimulating hormone increased; Blood triglycerides increased; Blood urea; Blood urea abnormal; Blood urea increased; Blood uric acid decreased; Blood uric acid increased; Blood urine present; Body height decreased; Body mass index decreased; Body mass index increased; Body temperature decreased; Body temperature fluctuation; Body temperature increased; Bone density decreased; Bone marrow eosinophilic leukocyte count increased; Brain natriuretic peptide increased; Brain scan abnormal; Breath sounds; Breath sounds abnormal; C-reactive protein; C-reactive protein abnormal; C-reactive protein decreased; C-reactive protein increased; CD4 lymphocytes decreased; CD8 lymphocytes increased; CSF glucose increased; CSF pressure increased; CSF protein increased; CSF test abnormal; Carbohydrate antigen 125 increased; Carbon dioxide decreased; Carcinoembryonic antigen increased; Cardiac murmur; Cardiac output decreased; Cardioactive drug level increased; Chemotherapeutic drug level above therapeutic; Chemotherapeutic drug level increased; Chest X-ray abnormal; Circulating anticoagulant positive; Clostridium test; Clostridium test positive; Coagulation factor IX level increased; Coagulation factor V level abnormal; Coagulation factor V level decreased; Coagulation factor VII level decreased; Coagulation factor VIII level decreased; Coagulation factor decreased; Coagulation test abnormal; Coagulation time abnormal; Coagulation time prolonged; Coma scale; Coma scale abnormal; Complement factor C3 decreased; Complement factor C4 decreased; Complement factor abnormal; Computerised tomogram abdomen abnormal; Computerised tomogram abnormal; Corynebacterium test positive; Creatinine renal clearance decreased; Creatinine urine increased; Crystal urine; Crystal urine present; Cytogenetic analysis abnormal; Cytomegalovirus test positive; Differential white blood cell count abnormal; Drug clearance decreased; Drug level above therapeutic; Drug level increased; Drug provocation test; Drug specific antibody; Drug specific antibody present; Ear nose and throat examination abnormal; Ejection fraction decreased; Electrocardiogram QRS complex prolonged; Electrocardiogram QT prolonged; Electrocardiogram QT shortened; Electrocardiogram ST segment abnormal; Electrocardiogram ST segment depression; Electrocardiogram ST segment elevation; Electrocardiogram T wave abnormal; Electrocardiogram T wave inversion; Electrocardiogram abnormal; Electrocardiogram change; Electrocardiogram repolarisation abnormality; Electroencephalogram abnormal; Emergency care examination; Endoscopy; Endoscopy upper gastrointestinal tract abnormal; Enterococcus test positive; Eosinophil cationic protein increased; Eosinophil count decreased; Eosinophil count increased; Epstein-Barr virus antibody positive; Epstein-Barr virus test positive; Escherichia test positive; Faecal calprotectin increased; Faecal volume decreased; Faecal volume increased; False negative investigation result; Fibrin D dimer increased; Foetal heart rate abnormal; Foetal heart rate decreased; Foetal heart rate increased; Foetal non-stress test abnormal; Forced expiratory volume decreased; Forced vital capacity abnormal; Full blood count abnormal; Full blood count decreased; Fungal test positive; Gamma-glutamyltransferase; Gamma-glutamyltransferase abnormal; Gamma-glutamyltransferase increased; Gastric pH decreased; Gastric pH increased; General physical condition; General physical condition abnormal; Glomerular filtration rate decreased; Glomerular filtration rate increased; Glucose tolerance test abnormal; Glucose urine present; Glutathione s-transferase decreased; Glycosylated haemoglobin; Glycosylated haemoglobin abnormal; Glycosylated haemoglobin increased; Haematocrit abnormal; Haematocrit decreased; Haematocrit increased; Haemoglobin abnormal; Haemoglobin decreased; Haemoglobin increased; Haptoglobin decreased; Haptoglobin increased; Head lag abnormal; Heart rate abnormal; Heart rate decreased; Heart rate increased; Heart rate irregular; Heart sounds abnormal; Helicobacter test; Helicobacter test positive; Hepatic enzyme abnormal; Hepatic enzyme increased; Herpes simplex test positive; High density lipoprotein decreased; High density lipoprotein increased; Histamine level increased; Hormone level abnormal; Human herpes virus 6 serology positive; Immunoglobulins increased; Immunology test abnormal; Immunosuppressant drug level decreased; Immunosuppressant drug level increased; Inflammatory marker increased; Influenza A virus test positive; Influenza B virus test

positive; Interleukin level increased; International normalised ratio abnormal; International normalised ratio decreased; International normalised ratio fluctuation; International normalised ratio increased; Intraocular pressure increased; Intraocular pressure test abnormal; Investigation abnormal; Klebsiella test positive; Laboratory test abnormal; Laboratory test interference; Leucine aminopeptidase increased; Lipase decreased; Lipase increased; Liver function test abnormal; Liver function test increased; Low density lipoprotein increased; Lumbar puncture abnormal; Lung diffusion test decreased; Lymph node palpable; Lymphocyte count decreased; Lymphocyte count increased; Lymphocyte morphology abnormal; Lymphocyte percentage decreased; Lymphocyte percentage increased; Lymphocyte transformation test positive; Magnetic resonance imaging abnormal; Mammogram abnormal; Mean cell haemoglobin concentration decreased; Mean cell haemoglobin decreased; Mean cell volume decreased; Medication crystals in urine present; Monocyte count decreased; Monocyte percentage decreased; Monocyte percentage increased; Mononucleosis heterophile test positive; Moraxella test positive; Mycoplasma test positive; Myocardial necrosis marker increased; Myoglobin blood increased; Neutrophil chemotaxis; Neutrophil count abnormal; Neutrophil count decreased; Neutrophil count increased; Neutrophil percentage decreased; Neutrophil percentage increased; Nitrite urine present; Norovirus test positive; Occult blood; Opiates positive; Oxygen saturation abnormal; Oxygen saturation decreased; PCO₂; PCO₂ decreased; PCO₂ increased; PO₂ decreased; PO₂ increased; Pancreatic enzymes decreased; Pancreatic enzymes increased; Platelet aggregation; Platelet aggregation decreased; Platelet count abnormal; Platelet count decreased; Platelet count increased; Pneumocystis test positive; Polymerase chain reaction positive; Procalcitonin increased; Product residue present; Prostatic specific antigen increased; Protein C decreased; Protein C increased; Protein total decreased; Protein total increased; Protein urine; Protein urine present; Prothrombin level abnormal; Prothrombin level decreased; Prothrombin level increased; Prothrombin time abnormal; Prothrombin time prolonged; Prothrombin time ratio decreased; Prothrombin time shortened; Pseudomonas test positive; Pulmonary function test abnormal; Pulmonary function test decreased; Pulse abnormal; Pulse absent; Pulse pressure increased; Quality of life decreased; Radial pulse abnormal; Red blood cell count abnormal; Red blood cell count decreased; Red blood cell count increased; Red blood cell sedimentation rate increased; Red blood cells urine; Red blood cells urine positive; Red cell distribution width increased; Renal function test abnormal; Respiratory rate decreased; Respiratory rate increased; Reticulocyte count decreased; Romberg test positive; Sapovirus test positive; Serum ferritin abnormal; Serum ferritin increased; Skin test; Skin test negative; Skin test positive; Skin turgor decreased; Smooth muscle antibody positive; Sputum abnormal; Staphylococcus test positive; Stomatocytes present; Streptococcus test positive; Thrombin time prolonged; Thyroxine free increased; Total lung capacity decreased; Transaminases; Transaminases increased; Treponema test; Tri-iodothyronine increased; Troponin I increased; Troponin T increased; Troponin increased; Trypsin increased; Tumour marker increased; Ultrasound abdomen abnormal; Urinary casts present; Urine albumin/creatinine ratio increased; Urine analysis abnormal; Urine ketone body present; Urine leukocyte esterase positive; Urine output decreased; Urine output increased; Urine protein/creatinine ratio increased; Urine sodium abnormal; Urine sodium increased; Urobilinogen urine increased; Viral test positive; Vital capacity decreased; Vital functions abnormal; Vitamin B12 decreased; Vitamin D decreased; Waist circumference increased; Weight abnormal; Weight decreased; Weight increased; White blood cell count abnormal; White blood cell count decreased; White blood cell count increased; White blood cells urine positive; X-ray abnormal; Xanthochromia.

Metabolism and nutrition disorders

Abnormal loss of weight; Abnormal weight gain; Acidosis; Alcohol intolerance; Alkalosis; Appetite disorder; Bisalbuminaemia; Body fat disorder; Cachexia; Cell death; Central obesity; Decreased appetite; Dehydration; Diabetes mellitus; Diabetes mellitus inadequate control; Diabetic ketoacidosis; Dyslipidaemia; Electrolyte imbalance; Enzyme abnormality; Failure to thrive; Feeding disorder; Fluid intake reduced; Fluid retention; Food aversion; Food intolerance; Food refusal; Glucose tolerance impaired; Gluten sensitivity; Gout; Hyperammonaemia; Hypercalcaemia; Hypercholesterolaemia; Hypercreatininaemia; Hyperferritinaemia; Hyperglycaemia; Hyperkalaemia; Hyperlactacidaemia; Hyperlipasaemia; Hyperlipidaemia; Hypernatraemia; Hyperuricaemia; Hypervolaemia; Hypoalbuminaemia; Hypocalcaemia; Hypochloraemia; Hypoglycaemia; Hypokalaemia; Hypomagnesaemia; Hyponatraemia; Hypophagia; Hypoproteinaemia; Hypovitaminosis; Hypovolaemia; Increased appetite; Iron deficiency; Iron metabolism disorder; Lactic acidosis; Lactose intolerance; Lipid metabolism disorder; Lipomatosis; Malnutrition; Marasmus; Metabolic acidosis; Metabolic alkalosis; Metabolic disorder; Neonatal hypocalcaemia; Obesity; Oligodipsia; Overweight; Polydipsia; Poor feeding infant; Tetany; Tumour lysis syndrome; Type 1 diabetes mellitus; Type 2 diabetes mellitus; Vitamin B complex deficiency; Vitamin B1 deficiency; Vitamin B12 deficiency; Vitamin D deficiency; Vitamin K deficiency; Weight loss poor.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Amyotrophy; Ankylosing spondylitis; Arthralgia; Arthritis; Arthritis reactive; Arthropathy; Back disorder; Back pain; Bone cyst; Bone deformity; Bone disorder; Bone infarction; Bone lesion; Bone pain; Bone sequestrum; Bone swelling; Bursitis; Chest wall haematoma; Chondrocalcinosis; Clubbing; Collagen disorder; Compartment syndrome;

Decreased nasolabial fold; Exostosis; Exposed bone in jaw; Fibromyalgia; Finger deformity; Fistula; Flank pain; Foot deformity; Groin pain; Growing pains; Growth retardation; Haemarthrosis; Haematoma muscle; Head deformity; Hypotonia neonatal; Intervertebral disc calcification; Intervertebral disc degeneration; Intervertebral disc protrusion; Joint contracture; Joint effusion; Joint lock; Joint range of motion decreased; Joint stiffness; Joint swelling; Limb deformity; Limb discomfort; Lordosis; Lumbar spinal stenosis; Lupus-like syndrome; Mandibular mass; Mastication disorder; Mixed connective tissue disease; Mobility decreased; Muscle atrophy; Muscle discomfort; Muscle disorder; Muscle fatigue; Muscle haemorrhage; Muscle rigidity; Muscle spasms; Muscle tightness; Muscle twitching; Muscular weakness; Musculoskeletal chest pain; Musculoskeletal discomfort; Musculoskeletal pain; Musculoskeletal stiffness; Myalgia; Myofascial pain syndrome; Myopathy; Myopathy toxic; Myositis; Neck mass; Neck pain; Nose deformity; Nuchal rigidity; Osteitis; Osteoarthritis; Osteochondrosis; Osteolysis; Osteonecrosis of jaw; Osteopenia; Osteoporosis; Pain in extremity; Pain in jaw; Patellofemoral pain syndrome; Pathological fracture; Periostitis; Periostosis; Plantar fasciitis; Plica syndrome; Polyarthritis; Polymyalgia rheumatica; Posture abnormal; Psoriatic arthropathy; Rhabdomyolysis; Rheumatic disorder; Rheumatic fever; Rheumatoid arthritis; Rib deformity; Rotator cuff syndrome; Sacroiliitis; Scoliosis; Sjogren's syndrome; Soft tissue disorder; Spinal disorder; Spinal osteoarthritis; Spinal pain; Spinal stenosis; Spondylitis; Spondylolisthesis; Still's disease; Synovial cyst; Synovitis; Systemic lupus erythematosus; Systemic scleroderma; Temporomandibular joint syndrome; Tendon disorder; Tendon pain; Tendonitis; Tenosynovitis; Torticollis; Trismus; Weight bearing difficulty.

Neoplasms benign malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Acoustic neuroma; Acute myeloid leukaemia recurrent; Adenocarcinoma; Adenocarcinoma gastric; Adrenal gland cancer metastatic; Adrenal neoplasm; Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types stage II; Angiocentric lymphoma; Anogenital warts; B-cell lymphoma; Basal cell carcinoma; Bile duct cancer; Bone cancer; Brain neoplasm; Breast cancer; Breast neoplasm; Cardiac valve fibroelastoma; Cholangiocarcinoma; Chronic lymphocytic leukaemia; Chronic myeloid leukaemia; Chronic myeloid leukaemia recurrent; Colon adenoma; Colon neoplasm; Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type); Fibroadenoma of breast; Fibroma; Fibrous histiocytoma; Gastric cancer; Gastrointestinal lymphoma; Haemangioma; Haemangioma of bone; Haemangioma of skin; Haematological malignancy; Hepatic cancer; Hepatocellular carcinoma; Hodgkin's disease; Lipoma; Liposarcoma; Lung adenocarcinoma; Lymphoma; Malignant melanoma; Malignant neoplasm of pleura; Malignant neoplasm progression; Marrow hyperplasia; Melanocytic naevus; Meningioma; Metastases to adrenals; Metastases to bone; Metastases to central nervous system; Metastases to chest wall; Metastases to heart; Metastases to liver; Metastases to lung; Metastases to peritoneum; Metastases to spine; Metastases to stomach; Metastases to thorax; Monoclonal gammopathy; Myelodysplastic syndrome; Myelofibrosis; Myeloid leukaemia; Nasal neoplasm; Neoplasm; Neoplasm malignant; Neoplasm progression; Neoplasm recurrence; Non-Hodgkin's lymphoma; Oesophageal adenocarcinoma; Oesophageal neoplasm; Oral haemangioma; Ovarian cancer; Ovarian cancer recurrent; Papillary renal cell carcinoma; Pituitary tumour benign; Plasma cell myeloma; Plasmacytoma; Refractory cytopenia with unilineage dysplasia; Renal cancer; Skin cancer; Skin papilloma; Small intestine carcinoma; Soft tissue sarcoma; Squamous cell carcinoma; Systemic mastocytosis; Tongue neoplasm benign; Uterine leiomyoma; Viral acanthoma; Vulvovaginal warts.

Nervous system disorders

Ageusia; Agnosia; Akathisia; Akinesia; Allodynia; Altered state of consciousness; Amnesia; Amnesic disorder; Amyotrophic lateral sclerosis; Anosmia; Anterograde amnesia; Anticholinergic syndrome; Apallic syndrome; Aphasia; Apraxia; Arachnoiditis; Areflexia; Asterixis; Ataxia; Aura; Autonomic nervous system imbalance; Axonal neuropathy; Balance disorder; Band sensation; Basilar artery occlusion; Bradykinesia; Brain hypoxia; Brain injury; Brain oedema; Burning sensation; Burning sensation mucosal; Carotid artery disease; Carotid artery occlusion; Carotid artery stenosis; Carotid artery thrombosis; Cataplexy; Central nervous system necrosis; Central pain syndrome; Cerebellar ataxia; Cerebral haematoma; Cerebral haemorrhage; Cerebral infarction; Cerebral ischaemia; Cerebrovascular accident; Cerebrovascular disorder; Cervical radiculopathy; Cervicobrachial syndrome; Clonic convulsion; Clonus; Cognitive disorder; Coma; Coma hepatic; Coma neonatal; Complex regional pain syndrome; Consciousness fluctuating; Coordination abnormal; Decerebrate posture; Dementia; Dementia Alzheimer's type; Depressed level of consciousness; Diabetic neuropathy; Diplegia; Disturbance in attention; Dizziness; Dizziness exertional; Dizziness postural; Drooling; Dysaesthesia; Dysarthria; Dysgeusia; Dysgraphia; Dyskinesia; Dyslalia; Dysmetria; Dysstasia; Dystonia; Embolic stroke; Encephalitis allergic; Encephalopathy; Encephalopathy neonatal; Epilepsy; Epileptic aura; Extensor plantar response; Extrapyrmidal disorder; Facial nerve disorder; Facial neuralgia; Facial paralysis; Facial paresis; Facial spasm; Febrile convulsion; Focal dyscognitive seizures; Formication; Generalised tonic-clonic seizure; Guillain-Barre syndrome; Haemorrhage intracranial; Haemorrhagic stroke; Head discomfort; Headache; Hemianopia homonymous; Hemiparesis; Hemiplegia; Hepatic encephalopathy; Hydrocephalus; Hyperaesthesia; Hyperkinesia; Hyperreflexia; Hypersomnia; Hypertonia; Hypoaesthesia; Hypogeusia; Hypoglycaemic coma; Hypoglycaemic

unconsciousness; Hypokinesia; Hyporeflexia; Hyporesponsive to stimuli; Hyposmia; Hypotonia; Hypoxic-ischaemic encephalopathy; Illrd nerve paralysis; Incoherent; Intention tremor; Intracranial pressure increased; Intraventricular haemorrhage; Intraventricular haemorrhage neonatal; Irregular sleep wake rhythm disorder; Ischaemic stroke; Language disorder; Lennox-Gastaut syndrome; Lethargy; Loss of consciousness; Memory impairment; Meningism; Mental impairment; Metabolic encephalopathy; Migraine; Migraine with aura; Monoplegia; Motor dysfunction; Movement disorder; Multiple sclerosis; Multiple sclerosis relapse; Muscle contractions involuntary; Muscle spasticity; Myasthenia gravis; Myasthenic syndrome; Myoclonus; Near death experience; Neonatal seizure; Nerve compression; Nervous system disorder; Neuralgia; Neuritis; Neuroleptic malignant syndrome; Neurological decompensation; Neurological symptom; Neuromyelitis optica spectrum disorder; Neuromyopathy; Neuropathy peripheral; Neurotoxicity; Non-24-hour sleep-wake disorder; Numb chin syndrome; Nystagmus; Opisthotonus; Optic neuritis; Orthostatic intolerance; Paraesthesia; Paraesthesia mucosal; Paralysis; Paraparesis; Paraplegia; Paresis; Parkinson's disease; Parkinsonism; Parosmia; Partial seizures; Peripheral sensory neuropathy; Petit mal epilepsy; Pleocytosis; Polyneuropathy; Poor quality sleep; Poor sucking reflex; Post-anoxic myoclonus; Posterior reversible encephalopathy syndrome; Presyncope; Psychomotor hyperactivity; Psychomotor skills impaired; Pyramidal tract syndrome; Quadriplegia; Radiculopathy; Reduced facial expression; Resting tremor; Restless legs syndrome; Retrograde amnesia; Reversed hot-cold sensation; Sciatica; Sedation; Seizure; Seizure anoxic; Seizure like phenomena; Senile dementia; Sensorimotor disorder; Sensory disturbance; Sensory integrative dysfunction; Sensory loss; Serotonin syndrome; Slow response to stimuli; Slow speech; Somnolence; Speech disorder; Speech disorder developmental; Status epilepticus; Stupor; Subarachnoid haemorrhage; Syncope; Taste disorder; Temporal lobe epilepsy; Tension headache; Tongue biting; Tongue paralysis; Tonic clonic movements; Tonic convulsion; Toxic encephalopathy; Transient global amnesia; Transient ischaemic attack; Tremor; Trigeminal neuralgia; Tunnel vision; Uncinate fits; Unresponsive to stimuli; Uraemic encephalopathy; Vascular headache; Vertebral artery occlusion; Vibratory sense increased; Visual field defect.

Pregnancy puerperium and perinatal conditions

Abortion; Abortion incomplete; Abortion spontaneous; Anembryonic gestation; Delayed delivery; Delivery; Ectopic pregnancy; Face presentation; Foetal acidosis; Foetal death; Foetal disorder; Foetal distress syndrome; Foetal growth restriction; Foetal hypokinesia; Foetal malnutrition; Gestational diabetes; Gestational hypertension; HELLP syndrome; Haemorrhage in pregnancy; Hyperemesis gravidarum; Hypothermia neonatal; Jaundice neonatal; Live birth; Low birth weight baby; Maternal condition affecting foetus; Meconium stain; Multiple pregnancy; Neonatal disorder; Normal newborn; Oligohydramnios; Perinatal brain damage; Placental disorder; Polyhydramnios; Postpartum haemorrhage; Pre-eclampsia; Pregnancy; Pregnancy after post coital contraception; Pregnancy on oral contraceptive; Pregnancy with implant contraceptive; Premature baby; Premature delivery; Premature labour; Premature rupture of membranes; Premature separation of placenta; Preterm premature rupture of membranes; Retroplacental haematoma; Stillbirth; Threatened labour; Twin pregnancy; Unintended pregnancy; Unwanted pregnancy; Uterine contractions during pregnancy.

Product issues

Device dislocation; Device issue; Device malfunction; Product colour issue; Product complaint; Product container issue; Product container seal issue; Product contamination; Product contamination microbial; Product label issue; Product lot number issue; Product measured potency issue; Product odour abnormal; Product outer packaging issue; Product packaging issue; Product physical consistency issue; Product quality issue; Product shape issue; Product size issue; Product solubility abnormal; Product substitution issue; Product taste abnormal; Suspected counterfeit product.

Psychiatric disorders

Abnormal behaviour; Abnormal dreams; Abnormal sleep-related event; Acute psychosis; Adjustment disorder; Adjustment disorder with depressed mood; Adjustment disorder with mixed anxiety and depressed mood; Affect lability; Affective disorder; Aggression; Agitated depression; Agitation; Agoraphobia; Alcoholism; Alexithymia; Anger; Anhedonia; Antisocial behaviour; Anxiety; Anxiety disorder; Apathy; Attention deficit/hyperactivity disorder; Autism spectrum disorder; Behaviour disorder; Belligerence; Bipolar I disorder; Bipolar disorder; Body dysmorphic disorder; Boredom; Bradyphrenia; Breath holding; Brief psychotic disorder with marked stressors; Bruxism; Catatonia; Completed suicide; Confusional state; Conversion disorder; Daydreaming; Decreased interest; Deja vu; Delirium; Delirium febrile; Delusion; Delusional perception; Dependence; Depressed mood; Depression; Depressive symptom; Disinhibition; Disorganised speech; Disorientation; Dissociation; Dissociative disorder; Disturbance in social behaviour; Drug abuse; Drug dependence; Dysphemia; Eating disorder; Echolalia; Echopraxia; Emotional disorder; Emotional distress; Enuresis; Euphoric mood; Fear; Fear of death; Fear of injection; Feeling of despair; Frustration tolerance decreased; Grandiosity; Hallucination; Hallucination auditory; Hallucination visual; Hallucinations mixed; Head banging; Histrionic

personality disorder; Hostility; Hypervigilance; Hypnagogic hallucination; Hypomania; Illness anxiety disorder; Impaired reasoning; Impatience; Impulsive behaviour; Inappropriate affect; Initial insomnia; Insomnia; Intentional self-injury; Intrusive thoughts; Irritability; Lack of spontaneous speech; Laziness; Libido decreased; Listless; Logorrhoea; Loss of libido; Major depression; Mania; Mental disorder; Mental fatigue; Mental status changes; Middle insomnia; Mood altered; Mood swings; Munchausen's syndrome; Mutism; Negative thoughts; Nervousness; Neuropsychiatric symptoms; Nightmare; Nocturnal fear; Oppositional defiant disorder; Panic attack; Panic disorder; Panic reaction; Paranoia; Parasomnia; Persecutory delusion; Personality change; Personality disorder; Phobia; Phonophobia; Post-traumatic amnesic disorder; Post-traumatic stress disorder; Psychiatric symptom; Psychomotor retardation; Psychotic disorder; Restlessness; Schizophrenia; Sleep disorder; Sleep terror; Social avoidant behaviour; Soliloquy; Somatic symptom disorder; Somnambulism; Sopor; Speech sound disorder; Staring; Stress; Substance abuse; Substance-induced psychotic disorder; Suicidal behaviour; Suicidal ideation; Suicide attempt; Suspected suicide; Suspiciousness; Tachyphrenia; Tearfulness; Tension; Thinking abnormal; Thought insertion; Tobacco abuse; Transient psychosis.

Renal and urinary disorders

Acute kidney injury; Anuria; Azotaemia; Bladder disorder; Bladder irritation; Bladder outlet obstruction; Bladder spasm; Calculus urinary; Choloria; Chromaturia; Chronic kidney disease; Crystal nephropathy; Crystalluria; Cylindruria; Cystitis haemorrhagic; Cystitis noninfective; Dysuria; End stage renal disease; Eosinophilic cystitis; Fanconi syndrome acquired; Glomerulonephritis; Glomerulonephritis acute; Glycosuria; Haematuria; Haemoglobinuria; Haemorrhage urinary tract; Hydronephrosis; IgA nephropathy; Incontinence; Ketonuria; Kidney enlargement; Leukocyturia; Loin pain haematuria syndrome; Micturition disorder; Micturition urgency; Nephritic syndrome; Nephritis; Nephritis allergic; Nephrogenic diabetes insipidus; Nephrolithiasis; Nephropathy; Nephropathy toxic; Nephrosclerosis; Nephrotic syndrome; Neurogenic bladder; Nocturia; Oliguria; Pollakiuria; Polyuria; Post streptococcal glomerulonephritis; Prerenal failure; Proteinuria; Renal colic; Renal cyst; Renal disorder; Renal failure; Renal impairment; Renal infarct; Renal injury; Renal ischaemia; Renal mass; Renal pain; Renal papillary necrosis; Renal tubular disorder; Renal tubular necrosis; Stress urinary incontinence; Tubulointerstitial nephritis; Ureteral disorder; Ureteric dilatation; Ureteric obstruction; Urethral ulcer; Urethritis noninfective; Urinary hesitation; Urinary incontinence; Urinary retention; Urinary tract discomfort; Urinary tract obstruction; Urinary tract pain; Urine abnormality; Urine flow decreased; Urine odour abnormal; Vesicoureteric reflux.

Reproductive system and breast disorders

Abnormal withdrawal bleeding; Acquired phimosis; Adnexa uteri pain; Amenorrhoea; Balanoposthitis; Bleeding anovulatory; Breast atrophy; Breast calcifications; Breast cyst; Breast disorder; Breast mass; Breast pain; Breast swelling; Cervical polyp; Cervix erythema; Cystocele; Dysfunctional uterine bleeding; Dyspareunia; Ejaculation disorder; Ejaculation failure; Endometriosis; Erectile dysfunction; Female genital tract fistula; Fibrocystic breast disease; Galactorrhoea; Genital blister; Genital burning sensation; Genital cyst; Genital discomfort; Genital erosion; Genital erythema; Genital haemorrhage; Genital lesion; Genital pain; Genital rash; Genital swelling; Genital tract inflammation; Genital ulceration; Genitals enlarged; Gynaecomastia; Haemospermia; Menometrorrhagia; Menopausal symptoms; Menorrhagia; Menstrual disorder; Menstruation delayed; Menstruation irregular; Metrorrhagia; Nipple pain; Oedema genital; Ovarian failure; Painful erection; Pelvic pain; Pelvic prolapse; Penile burning sensation; Penile discharge; Penile erosion; Penile erythema; Penile exfoliation; Penile oedema; Penile pain; Penile rash; Penile swelling; Penis disorder; Perineal erythema; Perineal pain; Perineal rash; Premenstrual syndrome; Prostatic disorder; Prostatitis; Pruritus genital; Scrotal disorder; Scrotal erythema; Scrotal oedema; Scrotal pain; Scrotal swelling; Scrotum erosion; Suppressed lactation; Testicular atrophy; Testicular oedema; Testicular pain; Testicular torsion; Vaginal discharge; Vaginal erosion; Vaginal exfoliation; Vaginal haemorrhage; Vulval disorder; Vulval oedema; Vulvar erosion; Vulvovaginal burning sensation; Vulvovaginal discomfort; Vulvovaginal dryness; Vulvovaginal erythema; Vulvovaginal inflammation; Vulvovaginal pain; Vulvovaginal pruritus; Vulvovaginal swelling.

Respiratory thoracic and mediastinal disorders

Acute interstitial pneumonitis; Acute pulmonary oedema; Acute respiratory distress syndrome; Acute respiratory failure; Alveolar proteinosis; Alveolitis; Aphonia; Apnoea; Apnoeic attack; Asphyxia; Aspiration; Aspirin-exacerbated respiratory disease; Asthma; Asthmatic crisis; Atelectasis; Bradypnoea; Bronchial hyperreactivity; Bronchial obstruction; Bronchial ulceration; Bronchiectasis; Bronchitis chronic; Bronchomalacia; Bronchopulmonary dysplasia; Bronchospasm; Bronchostenosis; Catarrh; Choking; Choking sensation; Chronic obstructive pulmonary disease; Chronic respiratory failure; Cough; Cystic lung disease; Diffuse alveolar damage; Dry throat; Dysphonia; Dyspnoea; Dyspnoea at rest; Dyspnoea exertional; Dyspnoea paroxysmal nocturnal; Emphysema; Eosinophilic pneumonia; Epiglottic oedema; Epistaxis; Haemoptysis; Hiccups;

Hydrothorax; Hypercapnia; Hypersensitivity pneumonitis; Hyperventilation; Hypocapnia; Hypopnoea; Hypoventilation; Hypoxia; Increased bronchial secretion; Infantile apnoea; Interstitial lung disease; Laryngeal discomfort; Laryngeal disorder; Laryngeal dyspnoea; Laryngeal oedema; Laryngeal pain; Laryngospasm; Laryngotracheal oedema; Larynx irritation; Loeffler's syndrome; Lung consolidation; Lung disorder; Lung hyperinflation; Lung infiltration; Nasal congestion; Nasal crusting; Nasal discharge discolouration; Nasal discomfort; Nasal dryness; Nasal inflammation; Nasal mucosal disorder; Nasal obstruction; Nasal odour; Nasal oedema; Nasal polyps; Nasal pruritus; Neonatal anoxia; Neonatal asphyxia; Neonatal hypoxia; Neonatal respiratory distress; Neonatal respiratory distress syndrome; Neonatal tachypnoea; Non-cardiogenic pulmonary oedema; Obliterative bronchiolitis; Obstructive airways disorder; Occupational asthma; Organising pneumonia; Oropharyngeal blistering; Oropharyngeal discomfort; Oropharyngeal oedema; Oropharyngeal pain; Oropharyngeal plaque; Oropharyngeal spasm; Oropharyngeal swelling; Orthopnoea; Painful respiration; Paranasal sinus discomfort; Paranasal sinus hypersecretion; Pharyngeal disorder; Pharyngeal erosion; Pharyngeal erythema; Pharyngeal inflammation; Pharyngeal oedema; Pharyngeal paraesthesia; Pharyngeal swelling; Pharyngeal ulceration; Pleural adhesion; Pleural disorder; Pleural effusion; Pleurisy; Pneumomediastinum; Pneumonia aspiration; Pneumonitis; Pneumothorax; Productive cough; Pulmonary air leakage; Pulmonary alveolar haemorrhage; Pulmonary arterial hypertension; Pulmonary artery stenosis; Pulmonary congestion; Pulmonary embolism; Pulmonary eosinophilia; Pulmonary fibrosis; Pulmonary granuloma; Pulmonary haemorrhage; Pulmonary hypertension; Pulmonary interstitial emphysema syndrome; Pulmonary mass; Pulmonary necrosis; Pulmonary oedema; Pulmonary pain; Pulmonary sarcoidosis; Rales; Respiration abnormal; Respiratory acidosis; Respiratory alkalosis; Respiratory arrest; Respiratory depression; Respiratory disorder; Respiratory disorder neonatal; Respiratory distress; Respiratory failure; Respiratory fatigue; Respiratory symptom; Respiratory tract congestion; Respiratory tract inflammation; Respiratory tract irritation; Respiratory tract oedema; Rhinalgia; Rhinitis allergic; Rhinorrhoea; Rhonchi; Sinus congestion; Sinus pain; Sleep apnoea syndrome; Sneezing; Snoring; Sputum discoloured; Sputum increased; Sputum retention; Status asthmaticus; Stridor; Suffocation feeling; Tachypnoea; Throat irritation; Throat lesion; Throat tightness; Tonsillar disorder; Tonsillar exudate; Tonsillar hypertrophy; Tonsillar inflammation; Tracheal oedema; Transient tachypnoea of the newborn; Upper airway necrosis; Upper airway obstruction; Upper respiratory tract congestion; Upper respiratory tract inflammation; Use of accessory respiratory muscles; Velopharyngeal incompetence; Vocal cord dysfunction; Wheezing; Yawning.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Acantholysis; Acne; Acne conglobata; Acquired epidermolysis bullosa; Actinic keratosis; Acute febrile neutrophilic dermatosis; Acute generalised exanthematous pustulosis; Acute haemorrhagic oedema of infancy; Alopecia; Alopecia areata; Alopecia totalis; Alopecia universalis; Angioedema; Blister; Blood blister; Butterfly rash; Chronic pigmented purpura; Circumoral oedema; Cold sweat; Cutaneous amyloidosis; Cutaneous vasculitis; Dandruff; Decubitus ulcer; Dermal cyst; Dermatitis; Dermatitis acneiform; Dermatitis allergic; Dermatitis atopic; Dermatitis bullous; Dermatitis contact; Dermatitis diaper; Dermatitis exfoliative; Dermatitis exfoliative generalised; Dermatitis herpetiformis; Dermatitis psoriasiform; Dermatomyositis; Dermatoses; Drug eruption; Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; Dry skin; Dyshidrotic eczema; Ecchymosis; Eczema; Eczema nummular; Eosinophilic cellulitis; Eosinophilic pustulosis; Epidermal necrosis; Epidermolysis; Erythema; Erythema annulare; Erythema marginatum; Erythema multiforme; Erythema nodosum; Erythrodermic psoriasis; Erythrosis; Excessive granulation tissue; Exfoliative rash; Fixed eruption; Guttate psoriasis; Haemorrhage subcutaneous; Haemorrhagic urticaria; Hair colour changes; Hair disorder; Hair growth abnormal; Hair texture abnormal; Hand dermatitis; Henoch-Schönlein purpura; Herpes gestationis; Hidradenitis; Hyperhidrosis; Hypersensitivity vasculitis; Hypertrichosis; Hypertrophic scar; Idiopathic urticaria; Intertrigo; Lichen planus; Lichen sclerosus; Lichenification; Lichenoid keratosis; Linear IgA disease; Livedo reticularis; Lividity; Macule; Madarosis; Mechanical urticaria; Melanocytic hyperplasia; Miliaria; Mucocutaneous disorder; Mucocutaneous rash; Mucocutaneous ulceration; Nail bed bleeding; Nail discolouration; Nail disorder; Nail dystrophy; Nail pterygium; Neurodermatitis; Night sweats; Nikolsky's sign; Nodular rash; Oculomucocutaneous syndrome; Onychalgia; Onychoclasia; Onycholysis; Onychomadesis; Pain of skin; Palmar erythema; Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome; Palmoplantar keratoderma; Palpable purpura; Panniculitis; Papule; Parakeratosis; Paraneoplastic pemphigus; Pemphigoid; Pemphigus; Penile ulceration; Perioral dermatitis; Perivascular dermatitis; Petechiae; Photosensitivity reaction; Pigmentation disorder; Piloerection; Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta; Pityriasis rosea; Plantar erythema; Polymorphic light eruption; Prurigo; Pruritus; Pruritus allergic; Pseudofolliculitis; Psoriasis; Purpura; Purpura fulminans; Pustular psoriasis; Pyoderma gangrenosum; Rash; Rash erythematous; Rash follicular; Rash macular; Rash maculo-papular; Rash morbilliform; Rash neonatal; Rash papular; Rash papulosquamous; Rash pruritic; Rash rubelliform; Rash scarlatiniform; Rash vesicular; Rosacea; Scab; Sebaceous gland disorder; Sebaceous glands overactivity; Skin atrophy; Skin burning sensation; Skin depigmentation; Skin discolouration; Skin discomfort; Skin disorder; Skin erosion; Skin exfoliation; Skin fissures; Skin haemorrhage; Skin hyperpigmentation; Skin induration; Skin irritation; Skin lesion; Skin mass; Skin necrosis; Skin odour abnormal; Skin oedema; Skin plaque; Skin reaction; Skin sensitisation; Skin swelling; Skin tightness; Skin toxicity; Skin ulcer; Skin warm; Solar dermatitis; Stasis dermatitis; Stevens-Johnson syndrome; Subcorneal pustular dermatosis;

Subcutaneous emphysema; Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema; Systemic lupus erythematosus rash; Telangiectasia; Toxic epidermal necrolysis; Toxic skin eruption; Urticaria; Urticaria cholinergic; Urticaria chronic; Urticaria papular; Urticaria pressure; Urticaria vesiculosa; Urticarial vasculitis; Vascular purpura; Vascular skin disorder; Vasculitic rash; Vitiligo; Xanthoma; Xeroderma; Yellow skin.

Social circumstances

Bedridden; Child abuse; Contraindication to medical treatment; Denture wearer; Disability; Drug abuser; Drug diversion; Immobile; Impaired driving ability; Impaired quality of life; Impaired work ability; Loss of personal independence in daily activities; Patient uncooperative; Personal relationship issue; Physical disability; Prescription form tampering; Refusal of treatment by patient; Sight disability; Tobacco user; Walking disability.

Surgical and medical procedures

Abortion induced; Angioplasty; Aortic valve replacement; Arthrodesis; Bladder operation; Bone debridement; Caesarean section; Cardiac ablation; Cardiac pacemaker insertion; Cardioplegia; Cardioversion; Central nervous system stimulation; Cholecystectomy; Circumcision; Coronary arterial stent insertion; Coronary artery bypass; Dental implantation; Diadynamic electrotherapy; Dialysis; Diuretic therapy; Drug therapy enhancement; Emergency care; Endodontic procedure; Endotracheal intubation; Eye excision; Eye operation; Eyelid operation; Gastric lavage; Gastrostomy; Haemofiltration; Hip arthroplasty; Hip surgery; Hospice care; Hospitalisation; Hysterectomy; Ileostomy closure; Knee arthroplasty; Liver transplant; Macrophage activation; Mechanical ventilation; Medical device implantation; Mineral supplementation; Mitral valve replacement; Nail operation; Nephrostomy; Osteotomy; Ovarian cystectomy; Polypectomy; Post coital contraception; Product used for unknown indication; Resuscitation; Retinal operation; Salivary gland operation; Salpingo-oophorectomy unilateral; Self-medication; Surgery; Therapeutic procedure; Therapy cessation; Therapy change; Tooth extraction; Uterine dilation and curettage; Vascular graft; Vasodilation procedure; Vena cava filter insertion; Vertebroplasty; Wisdom teeth removal.

Vascular disorders

Aneurysm; Aortic aneurysm; Aortic arteriosclerosis; Arterial haemorrhage; Arteriosclerosis; Artery dissection; Behcet's syndrome; Bleeding varicose vein; Blood pressure fluctuation; Blood pressure inadequately controlled; Bloody discharge; Capillary fragility; Circulatory collapse; Deep vein thrombosis; Diabetic microangiopathy; Diabetic vascular disorder; Diastolic hypotension; Diffuse vasculitis; Embolism; Embolism venous; Erythromelalgia; Essential hypertension; Extravasation blood; Extremity necrosis; Flushing; Granulomatosis with polyangiitis; Haematoma; Haemodynamic instability; Haemorrhage; Haemorrhagic vasculitis; Hot flush; Hyperaemia; Hypertension; Hypertensive crisis; Hypoperfusion; Hypotension; Hypovolaemic shock; Intermittent claudication; Internal haemorrhage; Ischaemia; Kawasaki's disease; Labile blood pressure; Lymphoedema; Malignant hypertension; Microscopic polyangiitis; Neovascularisation; Orthostatic hypotension; Pallor; Peripheral coldness; Peripheral ischaemia; Peripheral vascular disorder; Peripheral venous disease; Phlebitis; Phlebitis deep; Phlebitis superficial; Polyarteritis nodosa; Poor peripheral circulation; Poor venous access; Raynaud's phenomenon; Shock; Shock haemorrhagic; Shock symptom; Systolic hypertension; Thrombophlebitis; Thrombophlebitis superficial; Thrombosis; Varicose vein; Vascular insufficiency; Vascular rupture; Vasculitis; Vasculitis necrotising; Vasoconstriction; Vasodilatation; Vasospasm; Vein disorder; Vein rupture; Venous thrombosis; Venous thrombosis limb.

Anexo B: Parâmetros de caracterização das variáveis extraídas da base de dados *Eudra Vigilance*.^{5,52,53,70}

	0 – 1 mês
Faixa etária (calculada tendo em conta a data de nascimento e a data de início da RA)	2 meses – 2 anos
	3 – 11 anos
	12 – 17 anos
	18 – 64 anos
	65 – 85 anos
	Mais de 85 anos
	Não especificado
Sexo	Feminino
	Masculino
	Não especificado
Notificador	<u>Profissional de Saúde:</u> profissional qualificado em áreas médicas – médico, dentista, farmacêutico, médico legista, ou outro conforme designação específica estabelecida por regulamentos locais.
	<u>Não Profissional de Saúde:</u> qualquer pessoa que não é um profissional de saúde, como um paciente ou seu familiar ou conhecido, advogado, ou outro.
	Não especificado
Tipo de notificação	Espontânea
Gravidade	Grave
	Não-grave
	Não especificado
Origem geográfica	Espaço Económico Europeu (EEE)
	Fora do EEE
	Não especificado

Critério de gravidade associado a RAM	Morte
	Risco de vida
	Hospitalização ou prolongamento hospitalar
	Incapacidade significativa/ persistente
	Anomalia congénita
	Outra causa clinicamente relevante
Reação suspeita notificada	Efeito indesejável que suje relatado, codificado de acordo com a terminologia <i>MedDRA</i> .
Grupos de reações	Qualquer grupo de efeitos indesejáveis com base na classificação relatada.
Número de casos individuais	Total de casos individuais submetidos à <i>EudraVigilance</i> .

Anexo C: Caracterização das substâncias em análise, através do código ATC (por grupo anatómico, terapêutico, farmacológico e químico).^{29,45}

Substância	Grupo anatómico	Grupo terapêutico	Grupo farmacológico	Grupo químico
Amoxicilina			Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	Penicilinas com espectro alargado
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	Anti-infecciosos para uso sistêmico	Antibacterianos para uso sistêmico	Antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas	Combinações de penicilinas, incluindo inibidores da beta-lactamase
Azitromicina			Macrólidos, lincosamidas e estreptograminas	Macrólidos
Cefazolina			Outros antibacterianos beta-lactâmicos	Cefalosporinas de primeira geração
Ciprofloxacina			Antibacterianos de quinolona	Fluoroquinolonas
Claritromicina			Macrólidos, lincosamidas e estreptograminas	Macrólidos
Levofloxacina			Antibacterianos de quinolona	Fluoroquinolonas

Anexo D: Caracterização das notificações extraídas da base de dados *Eudra Vigilance*, por ano, sexo, faixa etária, notificador, origem geográfica da notificação e gravidade, em relação às reações adversas totais. Representação em valor absoluto (N) e percentagem (%).

	Amoxicilina		Amoxicilina + Ácido Clavulânico		Azitromicina		Cefazolina		Ciprofloxacina		Claritromicina		Levofloxacina		N total	% total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
N 2017	3180	19	4406	26	1120	7	580	3	2777	16	1601	9	3239	19	16903	29
N 2018	4041	22	5242	29	1247	7	466	3	2963	16	1666	9	2740	15	18365	31
N 2019	5115	22	5867	25	1711	7	544	2	3606	15	1958	8	4953	21	23754	40
N total	12336		15515		4078		1590		9346		5225		10932			
Sexo																
Masculino	4603	19	6228	26	1492	6	704	3	4083	17	1743	7	5036	21	23889	40
Feminino	7218	22	8322	26	2396	7	848	3	4933	15	3230	10	5257	16	32204	55
Não especif	515	18	965	33	190	6	38	1	330	11	252	9	639	22	2929	5
Faixa etária																
0 – 1 mês	22	26	26	31	19	23	5	6	5	6	4	5	3	4	84	0
2 meses – 2 anos	848	44	661	35	215	11	15	1	38	2	116	6	19	1	1912	3
3 – 11 anos	952	35	921	34	379	14	33	1	106	4	279	10	46	2	2716	5
12 – 17 anos	390	28	421	31	139	10	48	4	116	8	120	9	136	10	1370	2
18 – 64 anos	5627	20	7481	27	1879	7	826	3	4760	17	2507	9	5055	18	28135	48
65 – 85 anos	2372	17	3303	23	687	5	499	3	2645	18	1212	8	3592	25	14310	24
Mais de 85 anos	499	16	967	31	108	3	68	2	518	16	200	6	798	25	3158	5
Não especif	1626	22	1735	24	652	9	96	1	1158	16	787	11	1283	17	7337	12

Notificador																
Profissional de saúde	10152	21	13422	28	2929	6	1563	3	6648	14	3857	8	9609	20	48180	82
Não profissional de saúde	– 2184	20	2093	19	1149	11	27	0	2698	25	1368	13	1323	12	10842	18
Origem geográfica																
EEE	9552	24	11495	29	2390	6	1055	3	6773	17	3830	10	4935	12	40030	68
Fora do EEE	2784	15	4020	21	1688	9	535	3	2573	14	1395	7	5997	32	18992	32
Gravidade																
Grave	7082	19	9556	25	2505	7	1207	3	6043	16	3076	8	8513	22	37982	64
Não-grave	5254	25	5959	28	1573	7	383	2	3303	16	2149	10	2419	11	21040	36

Anexo E: Caracterização das notificações extraídas da base de dados *Eudra Vigilance*, por ano, sexo, faixa etária, notificador, origem geográfica da notificação, em relação às reações adversas graves. Representação em valor absoluto (N) e percentagem (%).

	Amoxicilina		Amoxicilina + Ácido Clavulânico		Azitromicina		Cefazolina		Ciprofloxacina		Claritromicina		Levofloxacina		N total	% total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
N 2017	2329	18	3069	24	853	7	458	4	2153	17	1188	9	2674	21	12724	33
N 2018	1981	19	3069	29	641	6	335	3	1709	16	855	8	1891	18	10481	28
N 2019	2772	19	3418	23	1011	7	414	3	2181	15	1033	7	3948	27	14777	39
N total	7082		9556		2505		1207		6043		3076		8513			
Sexo																
Masculino	2639	17	3891	25	994	6	525	3	2640	17	1087	7	3919	25	15695	41
Feminino	4013	20	4856	24	1355	7	649	3	3147	16	1790	9	4014	20	19824	52
Não especif	430	17	809	33	156	6	33	1	256	10	199	8	580	24	2463	6
Faixa etária																
0 – 1 mês	18	28	18	28	16	25	4	6	3	5	2	3	3	5	64	0
2 meses – 2 anos	324	38	289	34	149	17	9	1	23	3	47	5	16	2	857	2
3 – 11 anos	413	29	463	33	245	17	19	1	82	6	153	11	43	3	1418	4
12 – 17 anos	216	26	246	29	80	9	35	4	84	10	74	9	108	13	843	2
18 – 64 anos	3307	18	4584	25	1074	6	626	3	3059	17	1413	8	3966	22	18029	47
65 – 85 anos	1429	15	2119	22	437	5	385	4	1763	18	789	8	2713	28	9635	25

Mais de 85 anos	326	15	642	29	83	4	45	2	370	17	139	6	606	27	2211	6
Não especific	1049	21	1195	24	421	9	84	2	659	13	459	9	1058	21	4925	13
Notificador																
Profissional de saúde	6444	19	8765	26	2026	6	1188	4	4577	14	2581	8	7769	23	33350	88
Não – profissional de saúde	638	14	791	17	479	10	19	0	1466	32	495	11	744	16	4638	12
Origem geográfica																
EEE	4368	23	5571	29	852	4	678	4	3509	18	1726	9	2581	13	19285	51
Fora do EEE	2714	15	3985	21	1653	9	529	3	2534	14	1350	7	5932	32	18697	49

Anexo F: Distribuição de reações adversas para cada substância ativa, no total das notificações recebidas e nas notificações de reações adversas graves, considerando o somatório de reações adversas, o valor mínimo e máximo de reação por notificação, a mediana, a média e o desvio padrão.

	Somatório de RA	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Substância	RA total // RA graves	RA total // RA graves	RA total // RA graves	RA total // RA graves	RA total // RA graves	RA total // RA graves
Amoxicilina	28427 // 18367	1 // 1	1 // 2	2,3 // 2,6	48 // 48	2,7 // 3,2
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	36562 // 25358	1 // 1	2 // 2	2,4 // 2,7	44 // 44	2,6 // 3,1
Azitromicina	12614 // 9125	1 // 1	2 // 2	3,1 // 3,6	49 // 49	3,6 // 4,3
Cefazolina	3851 // 3277	1 // 1	1 // 2	2,4 // 2,7	57 // 57	3,2 // 3,6
Ciprofloxacina	36018 // 26747	1 // 1	2 // 2	3,9 // 4,4	63 // 63	5,2 // 6,0
Claritromicina	16183 // 11314	1 // 1	2 // 2	3,1 // 3,7	50 // 50	3,8 // 4,6
Levofloxacina	31753 // 25978	1 // 1	2 // 2	2,9 // 3,1	51 // 51	3,6 // 3,8

Anexo G: Reações adversas graves por *System Organ Class* e por sexo. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%), estatística de teste (χ^2) e valor $p_{\text{bonf.}}$ *

	Feminino		Masculino		χ^2	Valor $p_{\text{bonf.}}$
	N	%	N	%		
<i>Blood</i>	1494	2,4	1704	3,6	145.09	<0,001
<i>Cardiac</i>	1524	2,4	1311	2,8	13.288	0,007
<i>Congenital</i>	34	0,1	44	0,1	5.2928	0,578
<i>Ear</i>	485	0,8	324	0,7	2.5545	1
<i>Endocrine</i>	72	0,1	53	0,1	0.00034298	1
<i>Eye</i>	1090	1,8	716	1,5	7.7191	0,148
<i>Gastrointestinal</i>	6668	10,7	4057	8,7	123.85	<0,001
<i>General</i>	7392	11,9	5674	12,1	1.7671	1
<i>Hepatobiliary</i>	1749	2,8	1969	4,2	159.15	<0,001
<i>Immune</i>	2735	4,4	1874	4,0	9.6097	0,052
<i>Infections</i>	2700	4,3	2150	4,6	4.2834	1
<i>Injury</i>	2882	4,6	1874	4,0	24.428	<0,001
<i>Investigations</i>	3125	5,0	3020	6,5	104.05	<0,001
<i>Metabolism</i>	1011	1,6	876	1,9	9.6835	0,050
<i>Musculoskeletal</i>	3923	6,3	2876	6,2	0.97628	1
<i>Neoplasms</i>	97	0,2	69	0,1	0.069854	1
<i>Nervous</i>	5200	8,4	3436	7,4	36.545	<0,001
<i>Pregnancy</i>	760	1,2	73	0,2	397.54	<0,001
<i>Product</i>	105	0,2	58	0,1	3.2587	1
<i>Psychiatric</i>	2728	4,4	2114	4,5	1.2183	1
<i>Renal</i>	1428	2,3	1632	3,5	139.97	<0,001
<i>Reproductive</i>	186	0,3	118	0,3	1.8947	1
<i>Respiratory</i>	3341	5,4	2488	5,3	0.090978	1
<i>Skin</i>	9966	16,0	7089	15,2	14.243	0,004
<i>Social</i>	193	0,3	115	0,2	3.6527	1
<i>Surgical</i>	113	0,2	67	0,1	2.1322	1
<i>Vascular</i>	1212	1,9	926	2,0	0.1469	1

* Teste de associação entre *System Organ Class* (SOC) e o sexo: $\chi^2(26) = 1175,7$; valor $p < 0,001$

Anexo H: Reações adversas graves por *System Organ Class* e por faixa etária. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%), estatística de teste (χ^2) e valor $p_{\text{bonf}}^{\dagger}$.

	<i>Gastrointestinal disorders</i>				<i>General disorders and administration site conditions</i>				<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>			
	N	%	χ^2	Valor p_{bonf}	N	%	χ^2	Valor p_{bonf}	N	%	χ^2	Valor p_{bonf}
0 – 1 mês	7	0,1	9,6626	0,013	16	0,1	3,8982	0,338	13	0,1	15,283	0,001
2 meses – 2 anos	242	2,4	11,578	0,005	233	1,9	0,38048	1	611	3,7	311,7	<0,001
3 – 11 anos	452	4,5	14,145	0,001	527	4,3	7,4116	0,045	1059	6,4	364,13	<0,001
12 – 17 anos	280	2,8	7,1697	0,052	294	2,4	0,016365	1	516	3,1	44,968	<0,001
18 – 64 anos	5989	59,9	2,6182	0,7395	7454	60,4	10,264	0,009	9290	56,6	52,377	<0,001
65 – 85 anos	2614	26,1	12,456	0,0029	3314	26,9	4,0308	0,313	4034	24,6	92,285	<0,001
Mais de 85 anos	420	4,2	10,143	0,010	495	4,0	21,208	<0,001	902	5,5	17,128	0,0002
Total	10004				12333				16425			

^{† †} Teste de associação entre *System Organ Class* e a faixa etária: $\chi^2(156) = 5607,1$, valor $p < 0,001$

Anexo I: Preferred Terms mais frequentes para as System Organ Class mais frequentes: *Gastrointestinal disorders*; *General disorders and administration site conditions* e *Skin and subcutaneous tissue disorders*. Representação em valor absoluto (N), Reporting Odds Ratio (ROR), intervalo de ROR e valor *p*.

Gastrointestinal disorders

	<i>Diarrhoea</i>			<i>Nausea</i>			<i>Vomiting</i>		
	N	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>	N	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>	N	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>
Amoxicilina	267	0,97 0,85-1,11	0,001	206	0,93 0,8-1,07	0,309	222	1,02 0,88-1,18	0,003
Amoxicilina+Ácido Clavulânico	619	2 1,81-2,21	<0,001	309	1,02 0,9-1,16	0,718	466	1,82 1,63-2,04	<0,001
Azitromicina	179	1,36 1,16-1,59	<0,001	126	1,17 0,97-1,41	0,092	129	1,21 1,01-1,45	0,040
Cefazolina	10	0,2 0,11-0,37	<0,001	13	0,32 0,19-0,56	<0,001	14	0,35 0,21-0,59	<0,001
Ciprofloxacina	305	0,71 0,63-0,81	<0,001	319	1 0,88-1,13	0,945	173	0,48 0,41-0,56	<0,001
Claritromicina	207	1,26 1,09-1,46	0,002	200	1,56 1,35-1,82	<0,001	165	1,26 1,07-1,48	0,006
Levofloxacina	203	0,46 0,4-0,53	<0,001	265	0,82 0,71-0,93	0,003	261	0,81 0,71-0,92	0,006

General disorders and administration site conditions

	<i>Pyrexia</i>			<i>Drug ineffective</i>			<i>Drug interaction</i>		
	N	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>	N	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>	N	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>
Amoxicilina	234	1,15 1-1,32	0,0582	105	0,49 0,4-0,59	<0,001	81	0,51 0,41-0,64	<0,001

Amoxicilina+Ácido Clavulânico	353	1,31 1,16-1,48	<0,001	295	1,1 0,97-1,26	0,137	80	0,34 0,27-0,43	<0,001
Azitromicina	112	1,09 0,89-1,32	0,400	206	2,33 2,01-2,71	<0,001	90	1,26 1,02-1,57	0,035
Cefazolina	34	0,91 0,65-1,28	0,584	30	0,84 0,59-1,21	0,362	13	0,49 0,28-0,85	0,009
Ciprofloxacina	215	0,65 0,56-0,75	<0,001	299	1,05 0,92-1,19	0,470	242	1,18 1,02-1,37	0,025
Claritromicina	126	0,98 0,81-1,17	0,801	140	1,17 0,98-1,39	0,084	298	4,43 3,86-5,09	<0,001
Levofloxacina	293	0,99 0,87-1,13	0,868	220	0,74 0,64-0,86	<0,001	154	0,69 0,58-0,82	<0,001

Skin and subcutaneous tissue disorders

	<i>Pruritus</i>			<i>Rash</i>			<i>Urticaria</i>			<i>Erithema</i>		
	N	ROR Intervalo	Valor p	N	ROR Intervalo	Valor p	N	ROR Intervalo	Valor p	N	ROR Intervalo	Valor p
		1,87			2,34			2,27			1,51	
Amoxicilina	498	1,69-2,07	<0,001	1060	2,17-2,52	<0,001	538	2,05-2,51	<0,001	256	1,31-1,73	<0,001
Amoxicilina+Ácido		1,73			2,09			2,61			2,1	
Clavulânico	626	1,57-1,91	<0,001	1289	1,95-2,24	<0,001	762	2,38-2,86	<0,001	430	1,87-2,37	<0,001
		0,78			0,58			0,58			0,49	
Azitromicina	120	0,65-0,94	0,008	168	0,49-0,68	<0,001	86	0,47-0,72	<0,001	47	0,37-0,66	<0,001
		0,75			0,8			0,96			1,93	
Cefazolina	41	0,55-1,02	0,065	81	0,64-1	0,053	49	0,72-1,27	0,761	61	1,49-2,5	<0,001
		0,42			0,35			0,28			0,49	
Ciprofloxacina	218	0,37-0,49	<0,001	344	0,32-0,4	<0,001	143	0,24-0,34	<0,001	149	0,41-0,58	<0,001
		0,5			0,44			0,51			0,68	
Claritromicina	99	0,41-0,61	<0,001	164	0,38-0,52	<0,001	95	0,41-0,63	<0,001	80	0,55-0,86	0,001
		0,88			0,64			0,43			0,63	
Levofloxacina	390	0,79-0,98	0,026	551	0,58-0,7	<0,001	202	0,37-0,5	<0,001	178	0,54-0,74	<0,001

Anexo J: Notificações por critério de gravidade e por sexo, durante o período de estudo. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%), estatística de teste (χ^2) e valor $p_{\text{bonf.}}^{\ddagger}$

	Feminino		Masculino		χ^2	Valor p_{bonf}
	N	%	N	%		
Morte	698	3,5	938	6,0	119,64	< 0,001
Outra causa clinicamente relevante	9806	49,5	6666	42,5	171,98	< 0,001
Causa/ prolongamento hospitalar	7132	36,0	6242	39,8	53,551	< 0,001
Incapacidade significativa/ persistente	691	3,5	556	3,5	0,067649	1
Risco de vida	1483	7,5	1277	8,1	5,1611	0,139
Anomalia congénita	14	0,1	16	0,1	0,681	1

[‡] Teste de associação entre critério de gravidade e o sexo: $\chi^2(5) = 246,47$; valor $p < 0,001$

Anexo K: Notificações por critério de gravidade e por faixa etária, registada durante o período de estudo. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%) e valor p_{bonf} .[§]

	0 – 1 mês		2 meses – 2 anos		3 – 11 anos		12 – 17 anos		18 – 64 anos		65 – 85 anos		Mais de 85 anos	
	N	Valor	N	Valor	N	Valor	N	Valor	N	Valor	N	Valor	N	Valor
	%	p_{bonf}	%	p_{bonf}	%	p_{bonf}	%	p_{bonf}	%	p_{bonf}	%	p_{bonf}	%	p_{bonf}
Morte	6 9	1	23 3	0,038	33 2	0,0001	17 2	0,002	776 4	0,0005	548 6	<0,001	161 7	<0,001
Outra causa clinicamente relevante	26 41	1	487 57	<0,001	788 56	<0,001	410 49	0,086	8731 48	<0,001	3557 37	<0,001	660 30	<0,001
Causa/ Prolongamento hospitalar	21 33	1	305 36	0,220	499 35	0,012	330 39	1	6259 35	<0,001	4349 45	<0,001	1192 54	<0,001
Incapacidade significativa/persistente	2 3	1	3 0	<0,001	15 1	<0,001	14 2	0,027	701 4	0,001	375 4	0,179	58 3	0,135
Risco de vida	8 12	1	30 4	<0,001	77 5	0,001	72 9	1	1556 9	0,0018	806 8	1	137 6	0,005
Anomalia congénita	1 2	0,279	9 1	<0,001	6 0	<0,001	0 0	1	6 0	0,029	0 0	0,0197	3 0	1

[§] Teste de associação entre o critério de gravidade e a faixa etária: $\chi^2(30) = 1062,3$; valor $p < 0,001$

Anexo L: Relação dos critérios de gravidade das RA com as substâncias em análise. Representação em valor absoluto (N), percentagem (%), *Reporting Odds Ratio (ROR)*, intervalo de ROR e valor *p*.

	<i>Morte</i>			<i>Risco de vida</i>			<i>Causa ou prolongamento hospitalar</i>		
	N %	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>	N %	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>	N %	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>
Amoxicilina	126 1,8	0,33 0,28-0,40	<0,001	490 6,9	0,91 0,83-1,01	0,078	2495 35,2	0,95 0,9-1	0,067
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	358 3,7	0,77 0,69-0,87	<0,001	711 7,4	1,01 0,92 - 1,1	0,9096	3464 36,2	1 0,96-1,05	0,856
Azitromicina	128 5,1	1,15 0,95-1,38	0,148	134 5,3	0,69 0,58-0,83	<0,001	869 34,7	0,93 0,86-1,02	0,110
Cefazolina	62 5,1	1,15 0,88-1,49	0,302	332 27,5	5,24 4,59-5,98	<0,001	419 34,7	0,94 0,83-1,06	0,284
Ciprofloxacina	287 4,7	1,06 0,93-1,21	0,368	360 6,0	0,76 0,68-0,85	<0,001	2152 35,6	0,97 0,92-1,03	0,322
Claritromicina	127 4,1	0,90 0,75-1,08	0,266	168 5,5	0,7 0,6-0,83	<0,001	1091 35,5	0,97 0,9-1,04	0,396
Levofloxacina	632 7,4	2,09 1,89-2,31	<0,001	621 7,3	0,98 0,89-1,07	0,633	3249 38,2	1,12 1,06-1,17	<0,001

	<i>Incapacidade significativa/persistente</i>			<i>Anomalia congénita</i>			<i>Outra causa clinicamente relevante</i>		
	N %	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>	N %	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>	N %	ROR Intervalo	Valor <i>p</i>
Amoxicilina	64 0,9	0,22 0,17-0,29	<0,001	13 0,2	2,1 1,08-4,08	0,028	3894 55,0	1,38 1,31-1,46	<0,001
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	101 1,1	0,25 0,2-0,3	<0,001	8 0,1	0,74 0,34-1,61	0,452	4914 51,4	1,18 1,12-1,23	<0,001
Azitromicina	56 2,2	0,64 0,49-0,84	0,001	7 0,3	3,01 1,33-6,81	0,005	1311 52,3	1,18 1,09-1,28	<0,001
Cefazolina	3 0,2	0,07 0,02-0,21	<0,001	1 0,1	0,78 0,11-5,69	0,807	390 32,3	0,5 0,44-0,56	<0,001
Ciprofloxacina	487 8,1	3,42 3,05-3,84	<0,001	5 0,1	0,75 0,3-1,93	0,555	2752 45,5	0,87 0,83-0,92	<0,001
Claritromicina	83 2,7	0,78 0,62-0,97	0,028	3 0,1	0,92 0,28-2,99	0,890	1604 52,1	1,18 1,09-1,27	<0,001
Levofloxacina	491 5,8	2,21 1,97-2,48	<0,001	3 0,0	0,28 0,09-0,91	0,024	3517 41,3	0,69 0,66-0,73	<0,001

